



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii)

we wskazaniu:

Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza
moczowego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.8.2017

Data ukończenia: 17.05.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (N.V. Organon oraz BIOMED-LUBLIN WSiS S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem N.V. Organon oraz BIOMED-LUBLIN WSiS S.A o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: N.V. Organon oraz BIOMED-LUBLIN WSiS S.A

Wykaz wybranych skrótów

ACS	American Cancer Society
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AURO	The Italian Association of Urologists
AW	analiza wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BUG-BAUS-ABC	British Uro-Oncology Group; British Association of Urological Surgeons; Action on Bladder Cancer
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	rak <i>in situ</i> (carcinoma in situ)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	Canadian Urological Association
EAU	European Association of Urology
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
M	średnia
Me	mediana
MMC	mitomycyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia

n	liczba chorych w grupie
N	liczba chorych ogółem
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Cancer Institute
NMIBC	Nieinwazyjny rak nabłonkowy pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, CIS) (ang. Non-Muscle Invasive Bladder Cancer)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RIVM	szczep bakterii BCG
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T1	guz, który nacieka na tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem w skali TNM (ang. tumor, noduli, metastases)
Ta	nieinwazyjny rak brodawczakowaty w skali TNM (ang. tumor, noduli, metastases)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TURBT	elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego (ang. transurethral resection of the bladder tumor)
tyg.	tygodni
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	44
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	60
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	60
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	60
12.	Kluczowe informacje i wnioski	61
13.	Źródła.....	64
14.	Załączniki.....	67
Aneks 1.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.154.2017.3.MS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiołka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel, Niemcy

Wnioskodawca

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg, Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2017 r., znak PLR.4600.154.2017.3.MS (data wpływu do AOTMiT 20.03.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.04.2017, znak OT.4350.8.2017.MPa.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.04.2017 r. wraz z pismem od wnioskodawcy z dnia 24.04.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku BCG-medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowany w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Uzupełnienie do raportu HTA, Kraków, kwiecień 2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej. Stosowne odniesienia zamieszczono również w odpowiednich rozdziałach niniejszej AWA.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: do analizy włączono badania, w których pacjenci nie byli leczeni terapią BCG w ramach leczenia uzupełniającego po zabiegu TURBT (np. badanie Akaza 1995).	NIE	Wnioskodawca wyjaśnia, że populacja w badaniu Akaza 1995 odpowiada populacji docelowej, jednakże w opinii Agencji nie jest to prawdą. Zgodnie ze standardami leczenia terapię BCG stosuje się po wcześniejszym zabiegu

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		TURBT, podczas gdy w rzezonym badaniu pacjenci stosowali to leczenie wcześniej.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: do analizy włączono badania, w których technologia oceniana była niezgodna z technologią wnioskowaną, zarówno pod względem szczepu bakterii BCG, jak również sposobu podania.	NIE	Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko o konieczności włączenia szerszego zakresu badań do analizy klinicznej, chociaż w opinii Agencji nie było to uzasadnione i nie odpowiadało celowi analizy.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: do analizy włączono badania niespełniające kryteriów selekcji pod względem przyjętego komparatora.	NIE	Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko o konieczności włączenia szerszego zakresu badań do analizy klinicznej, chociaż w opinii Agencji nie było to uzasadnione i nie odpowiadało celowi analizy.
W ramach przeglądu systematycznego opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie wskazuje w jakiej metodyce zostało zaprojektowane badanie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie nie zaznaczono jaka była hipoteza badania Cho 2012, lub braku informacji w tym zakresie.	NIE	Nie uzupełniono.
W ramach przeglądu systematycznego opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie nie wskazano ww. informacji w odniesieniu do badania DeBruyne 1988.	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie nie uzasadniono przyjęcia minimalnej wartości kosztu podania BCG-medac w ramach nowego świadczenia. W opinii Agencji podstawową wartością powinna być wartość średniej. Uwaga ta dotyczy również analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).	?	Wyjaśniono, jednak nie poprawiono obliczeń zgodnie z zaleceniami Agencji.
W analizie wpływu na budżet nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie nie określono na jakiej podstawie wyznaczona została liczebność populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	TAK	Wyjaśniono.
W przedłożonych analizach dane bibliograficzne wykorzystanych publikacji nie zawierają zachowania stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie wykorzystano referencje niemożliwe do identyfikacji przez Agencję (np. Poletajew S, Mejek A, Magusiak P i wsp. Availability and patterns of intravesical BCG instillations – Polish national analysis. Manuskrypt; Ankiety uzyskane od 4 ekspertów w ramach zasadniczego badania kwestionariuszowego. Data on file.), nie dostarczono również materiałów źródłowych w tym zakresie.	TAK	Uzupełniono.
W przedłożonych analizach nie wskazano wszystkich źródeł informacji, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie wykorzystano opinie 5 ekspertów klinicznych, z czego do wiadomości Agencji podano dane osobowe oraz wyniki przeprowadzonej ankiety ty ko w przypadku jednego z nich.	TAK	Uzupełniono.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	BCG-medac, prątki BCG do immunoterapii, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, 1 fiolka z proszkiem + 1 system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021818
Kod ATC	L03AX03
Substancja czynna	2 x 10 ⁸ i nie więcej niż 3 x 10 ⁹ żywych cząstek BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.
Dawkowanie	<p><u>Rak in situ</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, przez co najmniej rok.</p> <p><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.</p> <p><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.</p> <p>Metody leczenia według różnych schematów, z zastosowaniem różnych szczepów BCG, były oceniane w badaniach klinicznych obejmujących dużą grupę pacjentów. W chwili obecnej nie można jednoznacznie stwierdzić, czy jeden z opisanych schematów jest najkorzystniejszy.</p>
Droga podania	Produkt BCG-medac należy podawać w warunkach wymaganych podczas przeprowadzenia wżern kowania pęcherza moczowego. 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.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt BCG-medac pobudza układ immunologiczny i wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Badania wskazują, że bakterie BCG działają jako nieswoisty immunostymulator za pośrednictwem nie ty ko 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 TNF α .

Źródło: ChPL BCG medac (10.2014 r.)

Zgodnie z pozwoleniem nr 10218 wydanym przez URPL, zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu są także opakowania: 3 fiolki z proszkiem + 3 systemy do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021825 oraz 5 fiolek z proszkiem + 5 systemów do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, kod EAN: 5909991021832, aczkolwiek nie są one przedmiotem wniosku.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11.03.2004 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie raka <i>in situ</i> • leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: <ul style="list-style-type: none"> ○ raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający ▪ Ta G3 ○ raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1) ○ raka <i>in situ</i>
---	--

Źródło: ChPL BCG medac (10.2014 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy BCG-medac nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Stosowanie prątków BCG w leczeniu raka nabłonkowego pęcherza moczowego jest już w Polsce refundowane w ramach świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – grupa zabiegowa Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”. Zakup szczepionek celem realizacji ww. świadczenia odbywa się w ramach przetargów. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od URPL w latach 2014-2016 w obrocie znajdowały się 4 szczepionki, których średni koszt oraz udziały w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Obrót szczepionkami BCG w Polsce

Szczepionki	2014	2015	2016
Średnie ceny za opakowanie			
BCG-medac	■	■	■
OncoTICE	■	■	■

Szczepionki	2014	2015	2016
Onko BCG 100	■	■	■
Onko BCG 50	■	■	■
Udziały w rynku			
BCG-medac	■	■	■
OncoTICE	■	■	■
Onko BCG 100	■	■	■
Onko BCG 50	■	■	■

Z danych tych wynika, że wnioskowana szczepionka BCG-medac dominuje na rynku pomimo najwyższej ceny. Warto również zauważyć, że aktualnie wnioskowana cena zbytu netto (■) jest znacznie wyższa, niż cena po której szczepionka BCG-medac była dotychczas sprzedawana, na co wskazują zarówno dane przekazane przez URPL (średnia hurtowa cena ok. ■) jak i informacje z wniosku refundacyjnego (maksymalna cena zbytu netto ■), aczkolwiek znaczne rozbieżności w tych dwóch wartościach obniżają ich wiarygodność.

Ponadto, analitycy Agencji wskazują, że cena proponowana we wniosku (■) różni się od cen uwzględnionych w analizach (■): ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że objęcie refundacją wnioskowanego leku (a raczej przeniesienie z AOS refundacji szczepionki BCG-medac do wykazu leków refundowanych) wiązać będzie się z koniecznością utworzenia dodatkowego świadczenia AOS, w ramach którego szczepionka będzie mogła być podawana dopęcherzowo. Jednocześnie jednak wnioskodawca nie zakłada likwidacji dotychczas obowiązującego świadczenia Z107 „wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”, co w konsekwencji spowoduje możliwość podwójnego finansowania ocenianego świadczenia.

Szczepionki dostępne w Polsce różnią się szczepami, z których są produkowane. Różnice te dotyczą głównie: resztkowej zjadliwości, wytwarzania alergii, czasu trwania odporności poszczepiennej i budowy morfologicznej. Z tego względu wyróżnia się podszczepy: np. brazylijski, duński, japoński, francuski (lub o bardziej popularnych nazwach - Tice, Moreau, Connaught, Japanese, Pasteur).

Źródło: *Maranda 2010*

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Problem decyzyjny dotyczy nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Rak pęcherza moczowego oznaczany jest kodem ICD-10 C67. Najczęściej nowotwory w tej lokalizacji wywodzą się z nabłonka przejściowego, nazywane również rakiem o pochodzeniu nabłonkowym. Większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Podstawowe objawy obejmują krwiomocz oraz niedrożność ze współistniejącym bólem. Inne typowe objawy to dyzuria, pieczenie i częstomocz. Rozpoznanie ustala się w oparciu o badania obrazowe (urografia dożylna) lub cystoskopię połączoną z biopsją.

Do głównych czynników ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego zalicza się palenie tytoniu.

Źródło: *Merck Manual, Urologia PZWL*

Klasyfikacja

Ze względu na postać kliniczną raka przejściowokomórkowego (najczęstszy nowotwór pęcherza moczowego, występuje u ok. 90% chorych) wyróżnia się: rak śródbłonkowy (*in situ*), nowotwory powierzchniowo-brodawczaki, nowotwory naciekające.

Raka pęcherza moczowego klasyfikuje się zgodnie z systemem TNM:

Guz pierwotny:

Ta – nieinwazyjny guz brodawczakowaty

Tis – rak śródnabłonkowy (*in situ*)

T1 – guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną

T2 – guz naciekający błonę mięśniową

T3 – guz naciekający poza błonę mięśniową

T4 – guz naciekający narządy sąsiednie

Węzły chłonne:

N1 – przerzuty pojedyncze = 2 cm

N2 – przerzut pojedynczy >2-5 cm, mnogi = 5 cm

N3 >5 cm

Przerzuty odległe:

M1 – przerzuty odległe

Stopień zróżnicowania:

G1 – komórki dobrze zróżnicowane

G2 – komórki średnio zróżnicowane

G3 – komórki niezróżnicowane

Na podstawie czynników prognostycznych guzy pęcherza moczowego można zaliczyć od poszczególnych grup ryzyka:

- nowotwory małego ryzyka (powierzchowne, Ta, G1, ≤ 3 cm);
- nowotwory dużego ryzyka (T1, G3, wielogniskowe, o dużej częstości nawrotów, CIS);
- nowotwory pośredniego ryzyka (pozostałe powierzchowne, Ta-1, G1-2, wielogniskowe, > 3 cm).

Źródło: *Urologia PZWL, PTOK 2013*

Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rak ten jest 3. lub 4. (w zależności od źródła) najczęstszym nowotworem u mężczyzn. Stosunek zachorowalności kobiet do mężczyzn wynosi 1:3 – 1:4.

Źródło: *Merck Manual, Urologia PZWL*

Rokowanie

Powierzchowny rak pęcherza rzadko jest śmiertelny. Rak *in situ* jest nieinwazyjny, lecz wysoce złośliwy i często nawracający. Dużo gorsze rokowanie jest w przypadku raków naciekających, gdzie przeżycia 5-letnie stanowią ok. 50%. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Źródło: *Merck Manual, Urologia PZWL*

Leczenie

Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te jednak mają tendencję do nawrotów, w związku z czym pacjenta należy ściśle obserwować (wykonuje się kontrolne cystoskopie, badanie cytologiczne osadu moczu oraz ultrasonografie). W przypadku guzów w stopniu T1 dodatkowo przeprowadza się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii dopęcherzowej (mitomycyna, antracykliny) lub immunoterapii dopęcherzowej (wlewki szczepionki BCG). Zgodnie z podręcznikami medycznymi za najskuteczniejszą w zapobieganiu progresji uważa się 3-letnią terapię BCG, jednak powoduje ona więcej powikłań niż chemioterapia dopęcherzowa. Z tego względu chemioterapia jest preferowana u pacjentów z lepszymi czynnikami prognostycznymi (np. G2), a BCG u osób z największymi czynnikami ryzyka (np. G3). W przypadku pacjentów, u których BCG nie zapobiega nawrotom w tym samym lub wyższym stopniu zaawansowania przeprowadza się resekcję pęcherza.

Źródło: *Urologia PZWL*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w Polsce jest aktualnie rozpoznanych ponad 100 tys. osób z rakiem pęcherza moczowego, z czego ok. 17 tys. osób miało wykonaną procedurę 57.4 przezcewkowej resekcji w ramach grupy JGP L26 *Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym*. Jednocześnie tylko ok. 3,2 tys. osób poddanych zostało zabiegowi w ramach AOS Z107 *Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Dane NFZ dotyczące omawianego wskazania

Lata	2013	2014	2015	2016
Rozpoznanie ICD-10 C67	92 335	94 936	100 744	105 370
L. pacjentów poddanych procedurze 57.4 w ramach gr. L26	12 483	14 095	16 186	16 998
L. pacjentów poddanych zabiegowi Z107	2 223	2 550	2 574	3 163

Jednocześnie, zgodnie z opinią ekspertów, liczba osób u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 1,5-2 tys. osób. Jednakże wartość ta może być w praktyce większa, biorąc pod uwagę dane dotyczące liczby pacjentów aktualnie poddawanych zabiegowi wlewu BCG, jak i powszechnie zgłaszaną przez ekspertów potrzebę poprawy dostępności do tego leczenia.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>;
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl;
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au;
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be;
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 8-10 maja 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p style="text-align: center;">PTOK 2013 (Polska)</p> <p style="text-align: center;"><i>Konflikt interesów: nie podano informacji</i></p>	<p>Sposób leczenia zasadniczo różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z rakiem powierzchniowym leczeni są zachowawczo za pomocą TURBT, zaś chorzy z rakiem naciekającym radykalnie. Szczególną grupę stanowią raki nienaciekające dużego ryzyka, które obejmują raki w stopniu T1 oraz śródnamionkowe (cis, <i>carcinoma in situ</i>), szczególnie nawracające o dużym stopniu złośliwości (G3).</p> <p>W stopniach Ta-T1 leczenie ma na celu zapobieganie nawrotom i progresji choroby, podczas gdy guzy w stopniach T1 G3 obarczone są dużym ryzykiem progresji co potencjalnie jest wskazaniem do przeprowadzenia cystektomii. Nowotwory Tis można w większości leczyć za pomocą dopęcherzowych wlewek BCG, a cystektomię należy przeprowadzić w przypadku niepowodzenia 6-8 tygodniowej terapii. W przypadku wyższych stopni złośliwości (T2 i więcej) cystektomię radykalną stosuje się z wyboru.</p> <p>Chorzy z rakiem nieinwazyjnym w stopniu T1 leczeni są za pomocą TURBT. U wszystkich spośród tych chorych stosuje się także pojedynczą instalację epirubicyny lub mitomycyny. W nowotworach Ta-T1 do 3 cm terapia podtrzymująca nie jest wymagana, natomiast w nowotworach o dużym ryzyku progresji zalecana jest kontynuacja chemioterapii dopęcherzowej. W przypadku częstych nawrotów choroby lub wieloogniskowych wznów zalecana jest zmiana chemioterapii na BCG.</p> <p>W przypadku raka o dużym ryzyku nawrotu za najskuteczniejszą uznaje się immunoterapię BCG. W celu uzyskania odpowiedzi immunologicznej szczepionkę tę podaje się przez 6 tygodni, a następnie przez 3 cykle. W guzach brodawczakowatych Ta-T1, G1-G2 dawkę można zmniejszyć o 25%. Terapia ta nie jest wskazana u chorych z małym ryzykiem progresji.</p> <p>W guzach T1 G3 (duże ryzyko progresji) u części chorych można rozważyć terapię BCG lub chemioterapię zamiast zabiegu radykalnej cystektomii.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">PTU 2013 (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów: Wytyczne powstały przy finansowym wsparciu European Association of Urology.</i></p>	<p>U chorych z guzami Ta i T1 leczeniem z wyboru jest przezcewkowa resekcja guza (TURBT), jednak wykonanie samego zabiegu charakteryzuje się dużym odsetkiem nawrotów. Konieczne jest leczenie adjuwantowe w postaci chemioterapii bądź terapii prątkami. Typ terapii dopęcherzowej powinien zostać wybrany w oparciu o analizę grup ryzyka (siła zaleceń: A). 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. U pacjentów z guzami Ta niskiego stopnia zaleca się wykonanie jednej, natychmiastowej wlewki chemioterapii jako całości terapii adjuwantowej (siła zaleceń: A). U pacjentów z guzami Ta, T1 średniego 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 (siła zaleceń: A). W zapobieganiu nawrotom guzów nienaciekających wykonanie BCG po przezcewkowym wycięciu jest skuteczniejsze niż samo wycięcie lub wycięcie z chemioterapią, jednak ma znacznie więcej działań ubocznych, niż ma to miejsce w przypadku chemioterapii. U pacjentów z guzami wysokiego ryzyka wskazaniem jest przeprowadzenie pełnodawkowej dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1–3 lat (siła zaleceń: A). U pacjentów z CIS w nabłonku cewki sterczowej opcją jest wykonanie przezcewkowej resekcji stercza, a następnie dopęcherzowej wlewki BCG (siła zaleceń: C). U pacjentów z najwyższym stopniem ryzyka progresji guza należy rozważyć natychmiastowe wykonanie radykalnej cystektomii (siła zaleceń: C). W przypadkach guzów opornych na BCG wskazaniem jest wykonanie radykalnej cystektomii (siła zaleceń: B). Bezwzględny przeciwwskazaniem wykonania dopęcherzowych wlewek BCG są: okres pierwszych 2 tygodni po resekcji, wystąpienie makroskopowego krwimoczku, traumatyczne cewnikowanie, objawy infekcji dróg moczowych (siła zaleceń: C).</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>A – Zalecenie oparte na dobrej jakości i spójnych badaniach klinicznych, które dotyczyły konkretnych zaleceń i zawierały przynajmniej jedną próbę randomizowaną.</p> <p>B – Zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, wśród których jednakże nie znalazły się próby randomizowane.</p> <p>C – Zalecenie wydane pomimo braku mających bezpośrednie zastosowanie dobrej jakości badań klinicznych.</p>
Rekomendacje zagraniczne	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">NCCN 2017 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się na stronie internetowej: https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanellisting.aspx)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące doboru właściwego postępowania leczniczego zależą od stopnia zaawansowania nowotworu, jednak w każdym przypadku wykonuje się zabieg TURBT, a następnie dobierane jest odpowiednie leczenie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • guzy Ta niskiego ryzyka – obserwacja lub chemioterapia dopęcherzowa (mitomycyna, gemcytabina) • guzy Ta wysokiego ryzyka – w przypadku stwierdzenia niecałkowitej resekcji należy powtórzyć zabieg TURBT, a następnie terapia BCG (zalecana), chemioterapia dopęcherzowa lub obserwacja • guzy T1 niskiego i wysokiego ryzyka – silnie zaleca się powtórzenie zabiegu TURBT (w przypadku guzów wysokiego ryzyka należy rozważyć cystektomię), a następnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku utrzymywania się choroby: terapia BCG (siła zaleceń: 1) lub cystektomia ○ w przypadku braku choroby: terapia BCG (zalecana)(siła zaleceń: 1) lub chemioterapia dopęcherzowa lub w niektórych przypadkach obserwacja • guzy Tis – terapia BCG <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, <u>jeśli nie podano inaczej.</u></p> <p>1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">EAU 2017 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się na stronie internetowej: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=panel)</i></p>	<p>Dla guzów Ta oraz T1 zaleca się aby leczenie rozpocząć od zabiegu TURBT. U pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego i niskim współczynnikiem nawrotowości (≤ 1 nawrotu choroby w ciągu roku) oraz u pacjentów z wynikiem < 5 w systemie ka kulacyjnym EORTC, należy wykonać jednorazową wlewkę chemioterapii, gdyż znacząco obniża współczynnik nawrotowości w porównaniu do samego zabiegu TURBT (siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a). Kolejne wlewki chemioterapii u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka korzystnie wpływają na przeżycie wolne od nawrotów (poziom dowodów: 2a). U pacjentów z guzami o pośrednim oraz wysokim ryzyku, dopęcherzowa terapia BCG, po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu TURBT, redukuje ryzyko progresji guza oraz jest bardziej skuteczna od samego zabiegu TURBT lub zabiegu TURBT z dopęcherzową chemioterapią (poziom dowodów: 1a). Dla optymalnej skuteczności, terapia BCG u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka powinna być podawana w ramach terapii podtrzymującej przez okres 1 roku (indukcja + terapia podtrzymująca po 3-, 6- i 12-tu miesiącach) (siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a). W zapobieganiu nawrotom u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka zaleca się 3-letnią terapię podtrzymującą (siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a). U pacjentów z rakiem <i>in situ</i> należy rozważyć przezcewkową resekcję stercza, a następnie dopęcherzową wlewkę BCG (siła zaleceń: C). Radykalną cystektomię należy rozważyć u pacjentów z najwyższym ryzykiem progresji guza (siła zaleceń: C) oraz po niepowodzeniu terapii BCG (siła zaleceń: B).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A: rekomendacja oparta na spójnych badaniach klinicznych o dobrej jakości, z przynajmniej jednym RCT, odpowiadających rozważanemu problemowi</p> <p>B: rekomendacja oparta na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez RCT</p> <p>C: rekomendacja wydana pomimo braku bezpośrednich odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>1a: dowody pochodzą z metaanalizy lub badań RCT</p> <p>1b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego RCT</p> <p>2a: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji</p> <p>2b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego innego typu</p> <p>3: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych</p> <p>4: dowody pochodzą z opinii ekspertów lub raportów komitetów eksperckich</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">AUA 2016 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się w ww. opracowaniu)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy zakwalifikować pacjenta do odpowiedniej grupy: niskiego, pośredniego lub wysokiego ryzyka (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: C); • W przypadku stwierdzenia niecałkowitego usunięcia zmian należy ponownie przeprowadzić zabieg TURBT (silne zalecenia, poziom dowodów: B); • U pacjentów z grupy niskiego bądź pośredniego ryzyka w ciągu 24h po wykonaniu zabiegu TURBT należy podać wlewkę chemioterapii (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: B); • U pacjentów niskiego ryzyka nie należy stosować terapii dopęcherzowej w ramach indukcji (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: C); • Pacjenci z grupy pośredniego ryzyka powinni otrzymać 6-tygodniowy kurs chemio- lub immunoterapii w ramach indukcji (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: B); • Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, z nowo rozpoznanym CIS, guzami wysokiego ryzyka T1 lub Ta powinni otrzymać 6-tygodniowy kurs BCG w ramach indukcji (silne zalecenia, poziom dowodów: B); • U pacjentów pośredniego ryzyka, którzy całkowicie odpowiedzieli na indukcję BCG należy zastosować roczną terapię podtrzymującą (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: C), natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka – terapię 3-letnią (umiarkowane zalecenia, poziom dowodów: B); <p>Siła rekomendacji:</p> <p>silne zalecenia – korzyści/szkody netto są znaczące</p> <p>umiarkowane zalecenia – korzyści/szkody netto są umiarkowane</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>A – wysoka pewność dowodów (istnieje małe prawdopodobieństwo, aby nowe dowody naukowe spowodowały zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</p> <p>B – średnia pewność dowodów (istnieje prawdopodobieństwo, że nowe dowody naukowe mogą spowodować zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</p> <p>C – niska pewność dowodów (istnieje prawdopodobieństwo, że nowe dowody naukowe spowodują zmianę pewności odnośnie do siły zaleceń)</p>
<p style="text-align: center;">NIH 2016 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>U wszystkich chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego należy przeprowadzić zabieg TURBT z natychmiastową wlewką chemioterapii (mitomycyna), natomiast dalsze postępowanie zależne jest od stopnia zaawansowania nowotworu. Leczenie obejmuje: obserwację (w przypadku niskiego ryzyka nawrotu), rok terapii dopęcherzowej z zastosowaniem BCG (guzy pośredniego ryzyka), dodatkowa chemioterapia dopęcherzowa (guzy wysokiego ryzyka).</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">NICE 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 4.4. ww. opracowania)</i></p>	<p>Postępowanie terapeutyczne zależne jest od stopnia zaawansowania nowotworu. Dla guzów niskiego ryzyka należy przeprowadzić zabieg TURBT, a następnie jednorazowo podać dopęcherzowo mitomycynę C. W przypadku stwierdzenia braku mięśnia wypieracza w materiale biopsyjnym należy rozważyć przeprowadzenie ponownego zabiegu w przeciągu 6 tygodni. U pacjentów z guzami pośredniego ryzyka rekomenduje się leczenie dopęcherzowe mitomycyną C, w co najmniej 6-ciu dawkach. W grupie chorych wysokiego ryzyka należy zastosować terapię BCG bądź radykalną cystektomię. W przypadku terapii BCG należy zastosować zarówno leczenie indukcyjne jak i podtrzymujące.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytucznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytucznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytucznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p>
<p style="text-align: center;">CUA 2015 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się w ww. opracowaniu)</i></p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego powinni być poddani zabiegowi TURBT (poziom dowodów: A). W przypadku stwierdzenia niecałkowitego usunięcia zmian należy ponownie przeprowadzić zabieg TURBT (poziom dowodów: A). Po wykonaniu zabiegu TURBT należy podać wlewkę chemioterapii (poziom dowodów: B), jednak nie u pacjentów z podejrzeniem perforacji pęcherza lub rozległą resekcją (poziom dowodów: C). Roczna terapia podtrzymująca z zastosowaniem dopęcherzowej chemioterapii jest zalecana w celu zapobiegania bądź opóźniania nawrotu choroby (poziom dowodów: B). Leczenie BCG w ramach indukcji + terapii podtrzymującej jest standardem postępowania medycznego w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego (poziom dowodów: A). Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być poddani 3-letniej terapii prątkami BCG w ramach leczenia podtrzymującego (poziom dowodów: B). U chorych opornych na leczenie prątkami BCG należy przeprowadzić radykalną cystektomię (poziom dowodów: B).</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</p> <p>A – na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia</p> <p>B – na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych</p> <p>C – zalecenia utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
<p style="text-align: center;">ESMO 2014 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegółowe informacje znajdują się w ww. opracowaniu)</i></p>	<p>Zabieg TURBT jest leczeniem z wyboru w przypadku każdego raka pęcherza moczowego z następującą instylacją (chemioterapia lub BCG) (I, A). Przeprowadzenie kolejnego zabiegu TURBT można rozważyć u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka przed terapią dopęcherzową (II, B) lub po (III, B). W przypadku guzów wysokiego ryzyka i/lub niepowodzeniu terapii BCG powinno się przeprowadzić zabieg cystektomii (III, B).</p> <p>Siła zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="730 459 1461 734"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="730 757 1461 1037"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
<p style="text-align: center;">BUG-BAUS-ABC 2013 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: dotacja edukacyjna Cambridge Laboratories (A Division of Alliance Pharmaceuticals Ltd), ProStrakan Limited (part of the Kyowa Kirin group), Pierre Fabre Ltd.</i></p>	<p>Leczenie należy rozpocząć od zabiegu TURBT, a następnie rozważyć podanie jednorazowej dopęcherzowej wlewki chemioterapii. W przypadku guzów niskiego ryzyka zalecana jest obserwacja, dla guzów pośredniego ryzyka należy rozważyć roczną terapią podtrzymującą (chemioterapia lub BCG podawane dopęcherzowo) lub 3-letnią (BCG podawane dopęcherzowo). Guzy wysokiego ryzyka stanowią podstawę do wdrożenia dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1-3 lat i/lub przeprowadzenie radykalnej cystektomii.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>																				
<p style="text-align: center;">AHS 2013 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów (nie podano szczegółowych danych)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • resekcja guza (TURBT) • jednorazowa wlewka chemioterapii po zabiegu • w przypadku nawrotu – ponowny zabieg TURBT oraz rozważenie terapii BCG • dla pacjentów z grup pośredniego i wysokiego ryzyka zaleca się zastosowanie leczenia indukcyjnego z terapią podtrzymującą (mitomycyna lub BCG) <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>																				
<p style="text-align: center;">RACGP 2011 (Australia)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy opracowania zgłosili brak konfliktu interesów</i></p>	<p>U pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego zaleca się wykonywać resekcję endoskopową w celu usunięcia wszystkich widocznych zmian, a następnie wprowadzać adjuwantowe leczenie dróg moczowych. Podkreśla się, że pozabiegowe zastosowanie chemioterapii (dopęcherzowo) zmniejsza ryzyko nawrotu. U pacjentów wysokiego ryzyka z rakiem <i>in situ</i> zaleca się zastosowanie dopęcherzowej, 6-tygodniowej terapii BCG w celu prewencji lub opóźnienia wystąpienia nawrotów. <u>Terapia adjuwantowa BCG nie jest rekomendowana w przypadku guzów niskiego ryzyka</u> z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie. Poza natychmiastowymi, pooperacyjnymi podaniami chemioterapii, pacjenci z nawracającymi nowotworami o niskim ryzyku mogą być leczeni za pomocą podania dopęcherzowego mitomycyny C.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">AURO 2010 (Włochy)</p> <p style="text-align: center;"><i>Konflikt interesów: autorzy opracowania zgłosili brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Leczenie należy rozpocząć od zabiegu TURBT. W przypadku występowania guzów niskiego ryzyka zaleca się obserwację. Dla grupy pośredniego ryzyka wskazana jest terapia dopęcherzowa w ramach indukcji (chemioterapia) oraz roczna terapia podtrzymująca. W przypadku rozpoznania guzów wysokiego ryzyka zaleca się przeprowadzenie drugiego zabiegu TURBT. Jeśli stwierdza się brak obecności zmian nowotworowych wskazane jest leczenie BCG w ramach indukcji. W przypadku stwierdzenia obecności zmian należy przeprowadzić cystektomię.</p> <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</p>

AHS – Alberta Health Services; **AUA** – American Urological Association; **AURO** – The Italian Association of Urologists; **BCG** – Bacillus Calmette-Guérin; **BUG-BAUS-ABC** - British Uro-Oncology Group; British Association of Urological Surgeons; Action on Bladder Cancer; **CIS** – rak in situ; **CUA** – Canadian Urological Association; **EAU** – European Association of Urology; **ESMO** – European Society For Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **NIH** – National Cancer Institute; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **PTU** – Polskie Towarzystwo Urologiczne; **RACGP** – The Royal Australian College of General Practitioners; **RCT** – randomizowane badanie kliniczne; **TURBT** – elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne kliniczne, zarówno polskie (PTOK z 2013 r., PTU z 2013 r.), jak i zagraniczne (NCCN z 2017 r., EAU z 2017 r., AUA z 2016 r., NIH z 2016 r., NICE z 2015 r., CUA z 2015 r., ESMO z 2014 r., BUG-BAUS-ABC z 2013 r., AHS z 2013 r., RACGP z 2011 r. oraz AURO z 2010 r.) przedstawiają ten sam schemat postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania u pacjenta nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego. Leczenie należy zawsze rozpocząć od przeprowadzenia zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego (TURBT) z natychmiastową dopęcherzową wlewką chemioterapii (najczęściej wskazywana jest mitomycyna C), natomiast dalsze postępowanie zależne jest od oceny ryzyka nawrotu choroby. Pacjenci w grupie niskiego ryzyka poddawani są jedynie obserwacji, natomiast u chorych pośredniego ryzyka zaleca się stosowanie dopęcherzowej terapii (chemio- bądź immunoterapii BCG) w ramach indukcji, a następnie terapii podtrzymującej: w przypadku chemioterapii zalecana jest roczna terapia, natomiast dla terapii prątkami BCG zaleca się okres od 1 roku do 3 lat. Podkreśla się przy tym, że terapia BCG powoduje więcej działań niepożądanych niż chemioterapia dopęcherzowa. U chorych w grupie wysokiego ryzyka zalecane jest przeprowadzenie radykalnej cystektomii. Niektóre rekomendacje (m.in. CUA z 2015 r.) podkreślają, iż terapia prątkami BCG jest standardem postępowania leczniczego w raku pęcherza moczowego. Bezwzględny przeciwwskazaniem wykonania dopęcherzowych wlewk BCG są okres pierwszych 2 tygodni po resekcji, wystąpienie makroskopowego krwimoczu, traumatyczne cewnikowanie oraz objawy infekcji dróg moczowych. Spośród powyżej opisanych wytycznych wnioskodawca pominął rekomendacje NCCN z 2017 r. oraz AURO z 2010 r., aczkolwiek rekomendacje te są zgodne z pozostałymi.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 3 ekspertów (dr hab. Artur Antoniewicz, [REDAKTOWANE]) dotyczące stosowania BCG-medac. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono poniżej.

Eksperti jednomyślnie wskazali, że aktualnie nie ma terapii, które zastąpiłyby immunoterapię BCG u chorych z rakiem pęcherza moczowego. Alternatywą u chorych z wysokiego ryzyka jest radykalna ureocystektomia. [REDAKTOWANE] zaznaczył również, że na rynku dostępnych jest kilka różnych szczepionek BCG, które nie różnią się skutecznością.

Eksperti stwierdzili, że problemem w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na raka pęcherza moczowego jest słaba dostępność do leczenia, co mogłoby zostać poprawione poprzez zwiększenie dostępu do wnioskowanego preparatu. Dodatkowo [REDAKTOWANE] wskazał, że problematyczny jest też sposób podania leku do pęcherza moczowego. Konsultant Krajowy, dr hab. Artur Antoniewicz napisał natomiast, że „w praktyce dochodzi do różnego rodzaju kombinacji związanych z przekierowywaniem chorych z poradni urologicznych do ośrodków onkologicznych dysponujących możliwością wykonywania wlewk rutynowo. Niektóre ośrodki urologiczne prowadzą terapię BCG w tzw. kosztach własnych. W kwestii tej standardowej terapii panuje chaos, co ogranicza jej dostępność i redukuje potencjalną liczbę beneficjentów. Ponadto, jej stosowanie w ramach kosztów własnych powoduje zwiększanie deficytu finansowego świadczeniodawców.”

Eksperti nie wskazywali na problemy związane z samą wnioskowaną technologią. Stwierdzili natomiast, że prątki BCG powinny być stosowane u chorych z grupy wysokiego oraz pośredniego ryzyka (rak nienaciekający

blony mięśniowej, w tym rak naciekający błonę śluzową stanowi najczęstsze wskazanie), a nie powinny w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem oraz z rakiem naciekającym błonę mięśniową.

Za oczekiwane istotne klinicznie punkty końcowe eksperci wskazali przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, doświadczane przez chorego jako mniejsza liczba zabiegów TURBT i mniejsza liczba cystektomii radykalnych, a także brak konieczności założenia urostomii brzusznej.

3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach omawianego wskazania aktualnie refundowany jest zabieg ambulatoryjnej opieki specjalistycznej Z107 *Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*. Wycena tego zabiegu obejmuje zarówno koszt samej szczepionki, jak i jej podania.

W celu oszacowania udziału kosztu samej szczepionki wchodzącej w skład omawianego świadczenia zwrócono się o dane do URPL. Z danych tych (Tabela 5. Obrót szczepionkami BCG w Polsce) wynika, iż koszt świadczenia w zupełności pozwala aktualnie na pokrycie ceny zakupu szczepionek BCG (koszt ten stanowi ok. 0,2% wyceny świadczenia).

Tabela 8. Refundowane technologie medyczne

Technologia medyczna	Wycena punktowa	Wartość punktu*	Wartość świadczenia
107 <i>Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG</i>	38	8,91 zł	338,58 zł

*średnia, oszacowania wnioskodawcy

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi NFZ we wskazaniu rak pęcherza moczowego stosowane może być również przezcewkowe podanie chemioterapii, jednakże zgodnie z opinią ekspertów, świadczenie to nie jest w Polsce powszechnie wykonywane. Dodatkowo, mając na względzie problem decyzyjny ocenianego wniosku refundacyjnego, tj. zmiana sposobu refundacji szczepionki BCG-medac, uznano za niezasadne uwzględnianie w niniejszej analizie ww. świadczenia chemioterapii.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego BCG-medac (szczep BCG-RIVM) we wnioskowanym wskazaniu wymienił inne szczepy BCG oraz brak leczenia. Jako dodatkowy komparator uznał terapię BCG ograniczoną wyłącznie do leczenia indukcyjnego.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Inne szczepy BCG oraz brak leczenia – tylko obserwacja pacjentów	Zdecydowana liczba chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego przyjmuje uzupełniającą immunoterapię dopęcherzową BCG lub poddana jest wyłącznie obserwacji po przeprowadzonym zabiegu TURBT. 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, za dodatkowy komparator uznano zastosowanie jedynie leczenia indukcyjnego BCG.	Wybór częściowo zasadny. Szerszy komentarz zamieszczono poniżej.

Mając na uwadze problem decyzyjny analizowanego zlecenia, tj. zmianę sposobu finansowania terapii BCG-medac z refundacji w ramach świadczenia AOS na refundację otwartą, analitycy Agencji za najbardziej zasadne uznali przedstawienie analiz względem innych szczepów aktualnie stosowanych i refundowanych w ramach procedury AOS. Zgodnie z danymi od URPL można stwierdzić, że w Polsce stosowane są 3 produkty BCG: BCG-medac, OncoTICE oraz Onko BCG, odpowiednio zawierające szczepy RIVM, Tice oraz Moreau, z czego BCG-medac jest najczęściej stosowany.

Uznano, że porównanie szczepionek BCG względem braku leczenia wykracza poza zakres rozpatrywanego problemu decyzyjnego, ponieważ technologia ta jest już objęta refundacją i od dawna powszechnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce. Z tych samych przyczyn za niezasadne uznano przedstawianie dodatkowych porównań okresów leczenia immunoterapią dopęcherzową.

W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu skupiono się przede wszystkim na omówieniu wyników porównania BCG-medac względem innych alternatywnych szczepionek dostępnych w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku BCG-medac zawierającego żywe cząstki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), szczep RIVM, w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego poddani: leczeniu raka <i>in situ</i> oraz leczeniu profilaktycznemu w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka <i>in situ</i> .	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Interwencja	BCG-medac [żywe cząstki BCG (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] w schemacie podania indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym.	Niezgodna z założoną.	Kryteria włączenia odnoszące się do zastosowanej interwencji są prawidłowe, jednak wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego badania, w których stosowano inne niż BCG-RIVM szczepy bakterii, a także stosowaną inną drogę podania (podskórnie).
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie innych szczepów BCG brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów) zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni) 	Niezgodne z założonymi.	W analizowanym wniosku poprawnym komparatorem wydaje się być jedynie zastosowanie innych szczepów BCG. Skuteczność prątków BCG we wnioskowanym wskazaniu została udowodniona w licznych badaniach klinicznych, a także jest uznana metodą terapeutyczną obok chemioterapii. Obecnie BCG-medac jest finansowany w ramach świadczenia, a więc wniosek dotyczy jedynie zmiany sposobu finansowania, w związku z czym zasadne jest porównanie jedynie do innych szczepów BCG aktualnie refundowanych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia*	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • 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 (QoL) Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • ocena 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 	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane i nierandomizowane do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa • Badania obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne 	Niezgodne z założonymi.	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania w języku polskim i angielskim • Badania kliniczne z udziałem ludzi 	Niezgodne z założonymi.	-

* W AKL wnioskodawcy podano informację o zastosowaniu kryteriów wykluczenia badań z przeglądu systematycznego, jednak nie przedstawiono tychże kryteriów w stosunku do populacji oraz komparatora. Można jedynie przyjąć, że kryteriami wykluczenia były kryteria niezgodne z kryteriami włączenia, aczkolwiek wnioskodawca nie podał takiej informacji oraz włączył badania, które były niezgodne z kryteriami włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano medyczne serwisy internetowe, m.in. American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Cancer Society (ACS) oraz rejestry badań klinicznych. W ramach analizy bezpieczeństwa przeszukano trzy podstawowe strony: EMA, FDA oraz URPL, a dodatkowo Health Canada, The Uppsala Monitoring Centre (WHO), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż ostatnie wyszukiwanie w głównych bazach danych przeprowadzono 10.11.2016 r., natomiast w bazach dodatkowych 12.11.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej – rak pęcherza moczowego oraz interwencji – szczepiona zawierająca prątki BCG), sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych oraz metodyki wyboru abstraktów (przeprowadzone zostało przez dwóch niezależnych analityków). Zastrzeżenia budzić może nieprzebranie przyjętych kryteriów włączenia, a przez to uwzględnienie w przeglądzie badań oceniających inne interwencje (szczepionki BCG ze szczepami innymi niż RIVM), odmienną drogę podania leku BCG-medac oraz badania porównujące wnioskowaną technologię

medyczną do komparatora niezgodnego z kryteriami selekcji. AKL wnioskodawcy zawiera dużą liczbę opisanych publikacji, które nie dotyczą bezpośrednio analizowanego wniosku i nie można wnioskować na ich podstawie o zasadności zmiany sposobu finansowania terapii BCG-medac, co z kolei jest znacznym ograniczeniem ww. analizy klinicznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wyłącznie ocenianej interwencji (BCG-medac) oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (rak pęcherza moczowego). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.04.2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 28 pierwotnych badań:

- 10 badań, w których stosowano szczep BCG-RIVM, w tym 4 badania RCT, w których komparatorami były: szczep BCG-Tice oraz mitomycyna (*Witjes 1992*), mitomycyna (*DeBruyne 1988, Friedrich 2007*), BCG podawane podskórnym (*Witjes 1993*), oraz 6 badań non-RCT, w których szczep BCG-RIVM porównywany był z mitomycyną (*Cho 2012*), porównywano profil bezpieczeństwa z innymi szczepami BCG (*Lamm 1992*) oraz badania jednoramienne (*Farah 2014, Schreinemachers 1988, DeBruyne 1985, Ströck 2011*)
- 8 badań RCT porównujących terapię uzupełniającą BCG względem braku interwencji (*Krege 1996, Pagano 1991, Lamm 1980, Melekos 1990, Melekos 1993, Ibrahim 1988, D'Ancona 1991, Pinsky 1985*)
- 5 badań RCT porównujących terapię uzupełniającą (leczenie podtrzymujące) BCG względem braku interwencji (w badaniach randomizacja następowała po ukończeniu leczenia BCG w ramach indukcji) (*Lamm 2000, Koga 2010, Palou 2001, Akaza 1995, Badalament 1987*)
- 4 badania RCT porównujące terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem leczenia indukcyjnego BCG (*Martínez-Piñeiro 2015, Hinotsu 2011, Hudson 1987, Gruenwald 1997*)
- 1 badanie porównujące 3-letnią terapię podtrzymującą BCG względem rocznej terapii podtrzymującej BCG (*Oddens 2013*)

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki opracowań wtórnych: 8 przeglądów systematycznych oraz 8 metaanaliz.

Jedynie 10 badań obejmuje stosowanie szczepu BCG-RIVM (*Witjes 1992, DeBruyne 1988, Friedrich 2007, Witjes 1993, Cho 2012, Farah 2014, Schreinemachers 1988, DeBruyne 1985, Ströck 2011, Lamm 1992*). Jednak, z powyższych publikacji do niniejszej AKL nie włączono badań *DeBruyne 1988, Friedrich 2007* i *Cho 2012* ze względu na nieodpowiedni komparator (mitomycyna), badań *Witjes 1993, DeBruyne 1985* i *Schreinemachers 1988* ze względu na drogę podania niezgodną z wnioskowaną (podanie śródskórne) oraz badanie *Ströck 2011* zawierające opisy przypadków. W związku z powyższym ostatecznie w niniejszej analizie przedstawiono badania, które porównują wnioskowaną interwencję medyczną z właściwym komparatorem – innymi szczepami BCG (*Witjes 1992, Lamm 1992*) oraz oceniają skuteczność BCG-RIVM w ramach leczenia indukcyjnego + podtrzymującego (*Farah 2014*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Witjes 1992</p> <p><u>Publikacje:</u> <i>Witjes 1992, van der Meijden 1989, Witjes 1993a, Vegt 1994, Witjes 1996, van Gils-Gielen 1994, Witjes 1993b, Smits 1998, Mulders 1992</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Dutch Southeast Cooperative Urological Group</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (27 ośrodków) - randomizowane (schemat grup równoległych) - 3 ramiona: BCG-RIVM vs. BCG-Tice vs. MMC - zaślepienie: brak - typ hipotezy: autorzy badania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej - okres obserwacji: zależny od publikacji: M=32 m-ce (12-56 m-cy) lub M=36 m-cy (2-81 m-cy) - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> Grupa BCG-RIVM: 1 x tyg. przez 6 tyg. Grupa BCG-Tice: 1 x tyg. przez 6 tyg. Grupa MMC: 1 x tyg. przez 4 tyg., następnie 1 x m-c przez 6 m-cy 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego pierwotny lub nawracający, nieinwazyjny brodawczakowaty rak o pochodzeniu nabłonkowym w stadium Ta lub T1 lub pierwotny lub współistniejący rak <i>in situ</i> - całkowita resekcja zmian nowotworowych - pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze dopęcherzowe lub systemowe leczenie cytotoksyczne - radioterapia - nawracające, poważne, obustronne infekcje bakteryjne dróg moczowych, - inny niż rak o pochodzeniu nabłonkowym nowotwór pęcherza moczowego - drugi pierwotny nowotwór (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry) <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa BCG-RIVM: 159 Grupa BCG-Tice: 154 Grupa MMC: 156</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od choroby - nawrót - progresja - ocena profilu bezpieczeństwa
<p>Farah 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>brak danych</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie obserwacyjne - jednoramienne - okres obserwacji: Me=3,98 lat; M=4,1 lat - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> Grupa BCG-RIVM: 1 x tyg. przez 6 tyg. (indukcja) + 1 x m-c przez 1 rok (terapia podtrzymująca) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak pęcherza moczowego o pochodzeniu nabłonkowym w stadium pTa/pT1* z lub bez współistniejącego raka <i>in situ</i> - pacjenci nieleczeni wcześniej BCG - rak o wysokim stopniu złośliwości Ta/T1 wraz z rakiem <i>in situ</i> oraz pacjenci z rakiem niskiego stopnia złośliwości ale o wysokim ryzyku nawrotu/progresji (guz wieloogniskowy i nawracający) - pacjenci poddani zabiegowi TURBT - pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych <p><u>Liczba pacjentów:</u> 60</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od nawrotu choroby - nawrót - progresja, niepowodzenie leczenia - nietolerancja BCG
<p>Lamm 1992</p> <p><u>Publikacje:</u> <i>Lamm 1992, Lamm 1989</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>brak danych</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie retrospektywne - okres obserwacji: brak danych - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> BCG (szczepy RIVM, Armand, Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) podawany dopęcherzowo – brak danych dot. dawkowania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, leczeni BCG w ramach leczenia uzupełniającego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych <p><u>Liczba pacjentów:</u> 2 602</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena profilu bezpieczeństwa

*przedrostek p odnosi się do skali pTNM, która uwzględnia badania patomorfologiczne (makroskopowe i mikroskopowe) (źródło: Szczeklik 2015)

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*; **M** – średnia; **m-c** – miesiąc; **Me** – mediana; **MMC** – mitomycyna; **RIVM** – szczep bakterii BCG; **T1** – guz, który nacieka na tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem w skali TNM (z ang. tumor, noduli, metastases); **Ta** – nieinwazyjny rak brodawczakowaty w skali TNM (z ang. tumor, noduli, metastases); **TURBT** – elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego; **tyg.** – tygodni

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (*Witjes 1992*) oraz skali NICE (*Farah 2014, Lamm 1992*). Wyniki powyższych ocen zostały przedstawione poniżej.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane w badaniu *Witjes 1992*

Oceniany element	<i>Witjes 1992</i>
Metoda randomizacji	wysokie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie
Selektywne raportowanie	niskie

Wysokie ryzyko błędu w badaniu *Witjes 1992* stanowią: niepoprawna metoda randomizacji, brak zaślepienia badaczy, pacjentów oraz osób oceniających efekty zdrowotne, natomiast nieznane jest ryzyko błędu selekcji (ukrycie kodu randomizacji) ze względu na brak odpowiedniej informacji w publikacjach. Pozostałe oceniane elementy charakteryzują się niskim ryzykiem błędu.

Tabela 13. Ocena badań jednoramiennych wg kryteriów NICE

Oceniane kryterium	<i>Farah 2014</i>	<i>Lamm 1992</i>
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	TAK
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	NIE
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	NIE
Czy dane były poprawnie analizowane?	TAK	NIE
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	NIE
SUMA PUNKTÓW	6/8	3/8

Zgodnie z kryteriami NICE badanie *Farah 2014* uzyskało 6 punktów na 8 możliwych, gdyż 2 punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku oraz brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów. Z kolei w badaniu *Lamm 1992* punkty przyznano jedynie za wieloośrodkowość, sprecyzowaną hipotezę badawczą oraz jasno opisane wyniki badania, w związku z czym ostateczna ocena wyniosła 3 punkty.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Badanie RCT (*Witjes 1992*)

- „brak jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka”;
- „brak podania według jakiej klasyfikacji oceniano stopień złośliwości guza”;
- „zastosowanie tylko leczenia indukcyjnego BCG-RIVM”;
- „brak definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych”;
- „brak analizy wyników w populacji ITT”.

Badania non-RCT

- „badanie Lamm 1992 dotyczyło jedynie oceny bezpieczeństwa stosowania szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu”;
- „brak jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka (Lamm 1992)”;
- „brak podania według jakiej klasyfikacji oceniano stopień złośliwości guza (Lamm 1992)”;
- „brak definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych (Lamm 1992, Farah 2014)”;
- „niska/umiarkowana liczebność próby (Farah 2014)”;
- „brak podania schematu leczenia BCG (Lamm 1992)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie *Witjes 1992* zostało opisane w dziewięciu publikacjach, z czego część wyników odnoszących się do tych samych punktów końcowych nieznacznie się różniła w zależności od publikacji;
- W badaniu *Farah 2014* nie oceniano profilu bezpieczeństwa szczepionki BCG;
- Część wyników przedstawiano jedynie jako odsetek pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, bez podania liczby chorych;
- Większość wykorzystanych w analizie badań zostało opublikowanych ponad 20 lat temu, co wpływa na ich jakość. Badania te zostały zaprojektowane w sposób nieodpowiadający obecnym standardom (m.in. brak analizy wyników w populacji ITT czy też mało szczegółowe opisy metodologii badań, a w szczególności nieprzedstawienie schematu dawkowania analizowanej interwencji czy też brak definicji punktów końcowych);
- W badaniu *Witjes 1992* dla punktu końcowego określonego jako wystąpienie objawów grypopodobnych, wnioskodawca przedstawił różnicę między analizowanymi grupami jako istotną statystycznie, aczkolwiek zgodnie z obliczeniami wykonanymi przez analityków Agencji wynik ten był nieistotny statystycznie. Należy jednak zauważyć, że przedstawiony wynik (RR=0,34; 95% CI: 0,12; 0,99) znajduje się na granicy istotności statystycznej;
- Badanie *Lamm 1992* oceniające profil bezpieczeństwa zawiera porównanie 5-ciu różnych szczepów bakterii BCG (Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur oraz RIVM), a wyniki przedstawione są w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy. Nie przeprowadzono analizy statystycznej otrzymanych wyników, a więc nie jest możliwe stwierdzenie czy wykazane różnice są istotne statystycznie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „brak możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji (immunoterapia BCG-RIVM) ze wszystkimi wybranymi komparatorami (...)”;
- „nie udało się odszukać badań pozwalających na bezpośrednie porównanie leczenia uzupełniającego BCG-RIVM z innym niż BCG-Tice szczepem bakterii (...)”;
- nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy „wyników zidentyfikowanych badań w zakresie skuteczności klinicznej, ze względu na wysoką heterogeniczność w odniesieniu do metodyki (...)”;
- „w większości badań nie podano pełnych informacji na temat tego jak definiowano pacjentów odciętych oraz jak byli leczeni chorzy w momencie nawrotu”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę jest nie zastosowanie w przeglądzie systematycznym kryteriów wykluczenia odnoszących się do populacji oraz komparatora. W związku z powyższym AKL wnioskodawcy jest bardzo obszerna, a przez to całościowa synteza danych jest mocno utrudniona. Nie odnaleziono także badań, które oceniałyby wnioskowaną technologię względem wybranego komparatora (inny szczep BCG) stosowanej w ramach indukcji + terapii podtrzymującej, co byłoby zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Należy także zwrócić uwagę, iż odnaleziono jedynie porównanie BCG-RIVM względem BCG-Tice, a zgodnie z danymi URPL, najczęściej stosowanym szczepem w Polsce, tuż po BCG-RIVM, jest szczep BCG-Moreau.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zebrano w tabelach poniżej. W niniejszej analizie wykorzystano dane pochodzące z najnowszych publikacji odnoszących się do danego punktu końcowego.

Porównanie szczepu BCG-RIVM z BCG-Tice

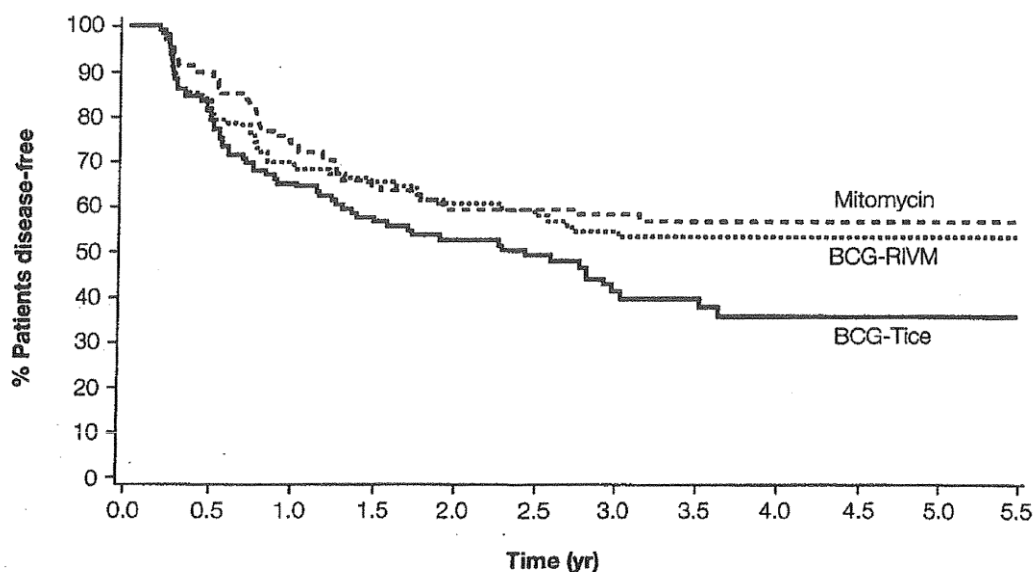
Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności leczenia BCG-RIVM vs BCG-Tice¹ (indukcja)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (M), miesiące	Porównanie		RR (95% CI)	
			BCG-RIVM	BCG-Tice		
Raki brodawczakowate ogółem						
Przeżycie wolne od choroby %±SE	1-roczone	Witjes 1992	36	70±4	66±5	nd
	2-letnie		36	61±5	53±5	nd
	3-letnie		36	55±5	42±5	nd
	4-letnie		36	54±5	36±5	nd
	5-letnie		36	54±5	36±5	nd
Nawrót n/N (%)		36	62/134 (46)	75/117 (64)	0,72 (0,57; 0,90)	
Progresja stadium zaawansowania (≥pT2) n/N (%)		36	8/134 (6)	7/117 (5)	1,00 (0,39; 2,58)	
Raki brodawczakowate stopnia G3						
Przeżycie wolne od choroby %±SE	1-roczone	Witjes 1992	36	64±10	55±11	nd
	2-letnie			50±12	46±13	nd
Raki in situ						
Zgon z powodu choroby n/N (%)		Witjes 1992	45	3/15 (20)	2/22 (9)	2,20 (0,48; 10,09)
Czas do zgonu miesiące (zakres)			45	36 (14-74)	41 (33-50)	nd
Odpowiedź na leczenie n/N (%)			36	9/15 (60)	17/23 (74)	0,67 (0,34; 1,16)
			45	11/15 (73)	14/22 (64)	1,15 (0,70; 1,82)
Progresja n/N (%)			45	7/15 (47)	7/22 (32)	1,47 (0,64; 3,28)

¹ W badaniu *Witjes 1992* uwzględniono także subgroupę stosującą mitomycynę, jednak postanowiono odstępować od przedstawienia wyników dla tej grupy, gdyż mitomycyna nie stanowi komparatora w niniejszej AKL.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (M), miesiące	Porównanie		RR (95% CI)
			BCG-RIVM	BCG-Tice	
Czas do progresji miesiące (zakres)		45	23 (6-70)	20 (6-44)	nd
Współczynnik cystektomii n/N (%)		45	5/15 (33)	4/22 (18)	1,83 (0,61; 5,48)
Czas do cystektomii miesiące (zakres)		45	19 (10-27)	22 (10-37)	nd

M – średnia



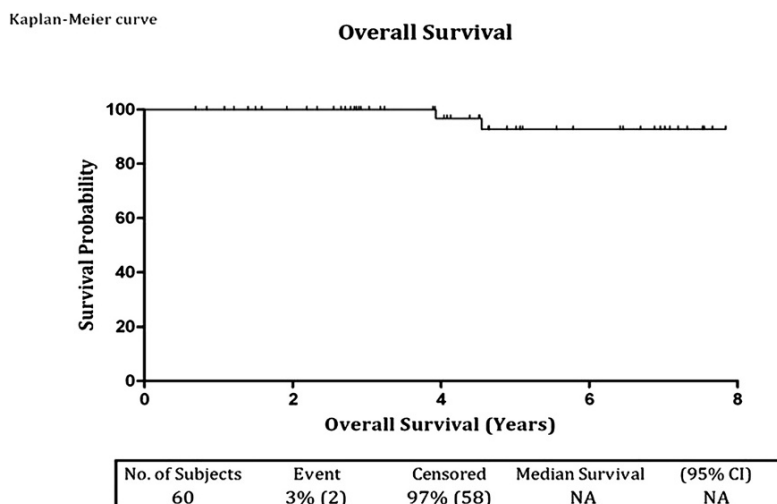
Wykres 1. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający przeżycie wolne od choroby (Witjes 1992)

Zgodnie z wynikami badania *Witjes 1992* wśród pacjentów z rakiem brodawczakowatym większy odsetek osób z przeżyciem wolnym od choroby odnotowano u chorych otrzymujących szczepionkę BCG-RIVM względem chorych otrzymujących BCG-Tice. Dla 3-, 4- i 5-letniego przeżycia wolnego od choroby było to o 13% więcej pacjentów dla 3-letniego oraz 18% dla 4- i 5-letniego okresu przeżycia w grupie BCG-RIVM względem BCG-Tice. Brak odpowiednich danych z badania uniemożliwiło przeprowadzenia analizy statystycznej tych wyników. W grupie stosujących BCG-Tice odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko nawrotu choroby.

Jednocześnie w populacji chorych z rakiem *in situ* odnotowano więcej zgonów w grupie BCG-RIVM (20%) względem grupy BCG-Tice (9%), a średni czas do zgonu wynosił odpowiednio 36 i 41 miesięcy. Również zastosowanie szczepu BCG-RIVM w porównaniu do BCG-Tice skutkowało mniejszym odsetkiem chorych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie w okresie 36 miesięcy obserwacji, jednak w dłuższym okresie (45 m-cy) odsetek ten był wyższy. W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice wśród pacjentów, u których doszło do progresji (odpowiednio 47% i 32%), następowała ona średnio po 20 miesiącach. W grupie stosującej wnioskowaną technologię medyczną odnotowano większy odsetek wykonanych cystektomii (33%) w porównaniu do BCG-Tice (18%). Jednak żaden z powyżej opisanych wyników u pacjentów z rakiem *in situ* nie wykazał istotności statystycznej.

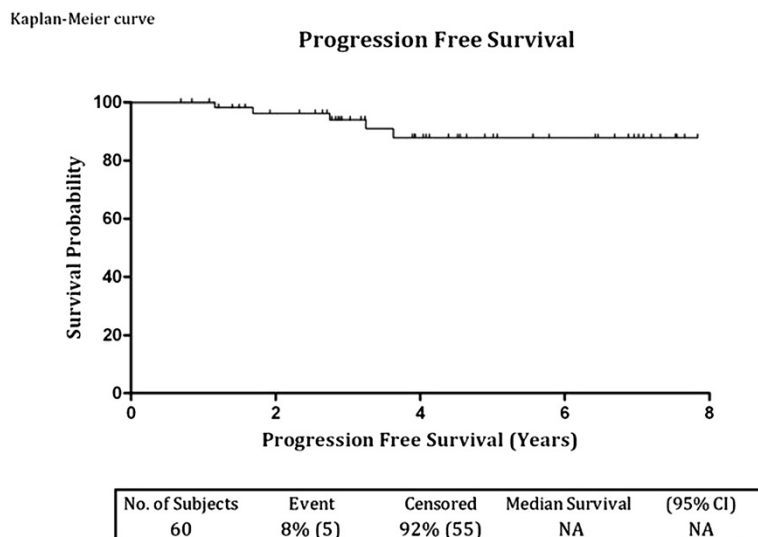
Badania obserwacyjne BCG-RIVM

W badaniu *Farah 2014* przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera prezentujące przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, nawrotu oraz cystektomii wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego stosujących BCG-RIVM.



Wykres 2. Przeżycie całkowite pacjentów stosujących BCG-RIVM (Farah 2014)

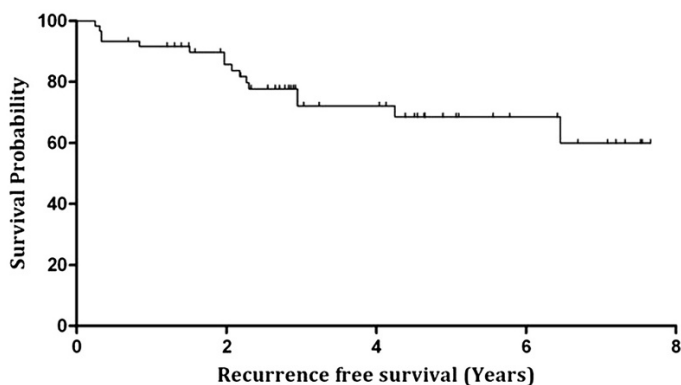
Zgodnie z wykresem przedstawionym powyżej w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4 lata, odnotowano 2 zgony w grupie 60 chorych, których przyczyną były w pierwszym przypadku zawał serca, natomiast w drugim wtórna posocznica wywołana perforacją zastępczego pęcherza jelitowego.



Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów stosujących BCG-RIVM (Farah 2014)

Wystąpienie progresji choroby odnotowano u 8% pacjentów w okresie od 1 do 4 lat, z czego u trzech pacjentów doszło do przekształcenia się guza w stadium pTa/pT1 o niskim stopniu złośliwości do stadium pT1G3. U pozostałych pacjentów (n=2) zaobserwowano progresję ze stadium pT1G3 do pT2.

Kaplan-Meier curve

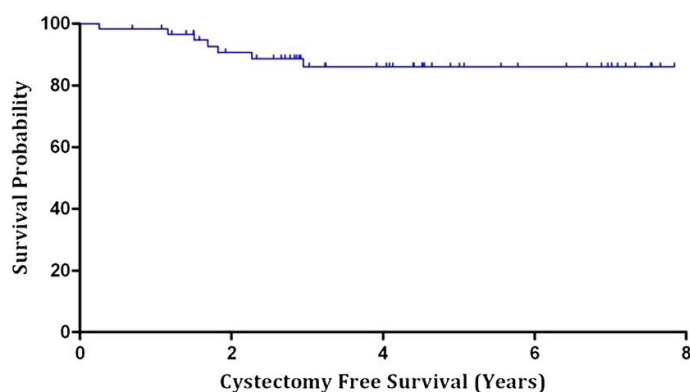
Recurrence Free Survival

No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival	(95% CI)
60	27% (16)	73% (44)	NA	NA

Wykres 4. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów stosujących BCG-RIVM (Farah 2014)

W analizowanej populacji nawrót choroby wystąpił u 27% chorych. Wśród 16 chorych, u których raportowano nawrót, wystąpił on u 5 pacjentów w 1-szym roku, u 10 pacjentów w latach 1-5 oraz u jednego chorego po 5-ciu latach. Analizie poddano także różnice w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu i progresji zależnej od stopnia złośliwości guza, która wykazała brak różnic istotnych statystycznie (odpowiednio: $p=0,88$ oraz $p=0,19$).

Kaplan-Meier curve

Cystectomy Free Survival

No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival	(95% CI)
60	12% (7)	88% (53)	NA	NA

Wykres 5. Przeżycie wolne od cystektomii u pacjentów stosujących BCG-RIVM (Farah 2014)

Wykres powyżej przedstawia krzywą przeżycia wolnego od cystektomii, zgodnie z którym u 7 chorych w analizowanym okresie obserwacji konieczny był zabieg cystektomii, z czego u 4 chorych, u których wcześniej odnotowano nawrót choroby.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii medycznej na podstawie badania *Witjes 1992*

Punkt końcowy		BCG-RIVM n/N (%)	BCG-Tice n/N (%)	RR (95% CI)
Bakteryjne zapalenie pęcherza		34/149 (22,8)	38/140 (27,1)	0,84 (0,56; 1,25)
Chemiczne zapalenie pęcherza		48/149 (32,2)	42/140 (30,0)	1,07 (0,76; 1,52)
Reakcje alergiczne		3/149 (2,0)	3/140 (2,1)	0,94 (0,22; 4,02)
Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane (krwiomocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza)		22/149 (14,8)	23/140 (16,4)	0,90 (0,53; 1,53)
Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane	Ogółem	27/149 (18,1)	38 (27,1)	0,67 (0,43; 1,03)
	Gorączka <38,5°C	4/149 (2,7)	7/140 (5)	0,54 (0,17; 1,68)
	Gorączka >38,5°C	1/149 (0,7)	2/140 (1,4)	0,47 (0,06; 3,55)
	Objawy grypopodobne	4/149 (2,7)	11/140 (7,9)	OR=0,34 (0,12; 0,99)*
	Nudności	1/149 (0,7)	2/140 (1,4)	0,47 (0,06; 3,55)
	Złe samopoczucie	5/149 (3,4)	10/140 (7,1)	0,47 (0,17; 1,28)
	Ból stawów	1/149 (0,7)	1/140 (0,7)	0,94 (0,10; 8,95)
	Zapalenie płuc	1/149 (0,7)	0/140 (0)	6,96 (0,14; 351,23)^
	Posocznica	0/149 (0)	1/140 (0,7)	0,13 (0,003; 6,41)^
	Inne	10/149 (6,7)	4/140 (2,9)	2,35 (0,80; 6,96)
Zaprzestanie leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych		11/149 (7,4)	5/140 (3,6)	2,07 (0,77; 5,59)

*W analizie wnioskodawcy różnica uzyskanych wyników dla danego punktu końcowego została przedstawiona jako istotna statystycznie, jednak według obliczeń analityków Agencji wynik ten był nieistotny statystycznie, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, iż przedział ufności znajduje się na granicy IS

^obliczone metodą Peto (OR)

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dla porównywanych technologii medycznych w badaniu *Witjes 1992* jedyną różnicą istotną statystycznie było częstsze występowanie objawów grypopodobnych na niekorzyść grupy stosującej BCG-Tice (7,9% w porównaniu do 2,7% w grupie BCG-RIVM). W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice najczęściej występowały chemiczne zapalenie pęcherza (odpowiednio u 32% i 30% chorych), bakteryjne zapalenie pęcherza (23% i 27% chorych) oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane, takie jak krwiomocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza (18% i 27% chorych).

W badaniu *Lamm 1992* oceniano profil bezpieczeństwa kilku szczepów bakterii BCG. Wśród wszystkich pacjentów gorączka występowała najczęściej (2,9%), z czego najwięcej zdarzeń odnotowano u pacjentów, u których zastosowano szczep Tice, Connaught oraz Armand Frappier.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego publikację *Ströck 2011* oceniającą bezpieczeństwo stosowania szczepu BCG-RIVM i prezentującą wyniki pacjentów, u których rozpoznano duży, gruźliczopodobny wrzód pęcherza moczowego (13 przypadków na 858 chorych). 10-ciu pacjentów z powyżej wymienionych stosowało BCG-RIVM, a trzech BCG-Tice. Odnosząc te wartości do całej populacji z badania, należy zaznaczyć, że u 3% chorych leczonych BCG-RIVM rozwinęła się przewlekła infekcja BCG (10 przypadków z 320 chorych), podczas gdy u chorych leczonych BCG-Tice jedynie 0,7% (3 przypadki z 454).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił informacje w zakresie bezpieczeństwa terapii BCG z trzech odnalezionych przeglądów systematycznych *Huang 2000*, *Tinazzi 2006* i *Koya 2006*. Większość pacjentów otrzymujących immunoterapię BCG dobrze toleruje leczenie, gdyż u ponad 95% chorych nie występują znaczące działania/zdarzenia niepożądane, a najczęściej obserwuje się zapalenie pęcherza, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, przykurcz pęcherza oraz niedrożność moczowodów (*Huang 2000*). Do częstych powikłań należą także bolesne oddawanie moczu, częstomocz i gorączka (*Koya 2006*). Jako główne zdarzenia/działania niepożądane towarzyszące terapii BCG, oprócz tych występujących najczęściej, wymienia się również zapalenie jąder i najądrza oraz zagrażające życiu ziarniniakowe zapalenie wątroby i płuc, posocznicę BCG czy też reakcje alergiczne (*Koya 2006*, *Huang 2000*). W przeglądzie *Tinazzi 2006* oceniającym ryzyko występowania reaktywnego zapalenia stawów podczas immunoterapii BCG przedstawiono odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne objawy autoimmunologiczne: ból stawów i/lub zapalenie stawów (64%), zespół Reitera (24%), zapalenie stawów i gorączka (4%), zapalenie stawów obwodowych w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (4%), zespół Sjogrena (2%) oraz łuszczykowa artropatia (2%).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego BCG-medac działania niepożądane występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) to zapalenie pęcherza moczowego i reakcje zapalne (ziarniniak); przejściowa reakcja 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, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia zdarzają się rzadko i opisywane są jako wzrost temperatury ciała $>39,5^{\circ}\text{C}$ przez co najmniej 12 godzin, $>38,5^{\circ}\text{C}$ przez co najmniej 48 godzin, prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia funkcji narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół Reitera. Należy wziąć także pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich infekcji ogólnoustrojowych, a w przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz śmierć.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące przygotowania preparatu przez personel medyczny. Produkt nie powinien być przygotowywany przez ten sam personel i w tym samym pomieszczeniu, w którym podawane są inne dożylnie leki cytotoksyczne. BCG-medac nie powinien być przygotowywany przez osoby z obniżonym poziomem odporności. Należy także unikać kontaktu produktu BCG-medac ze skórą lub błonami śluzowymi, gdyż może to prowadzić do reakcji nadwrażliwości lub zakażenia zanieczyszczonego miejsca.

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki BCG-RIVM. Odnaleziono natomiast wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego, zgodnie z którymi poważne działania/zdarzenia niepożądane występujące podczas immunoterapii BCG występują u $<5\%$ pacjentów i mogą pojawić się po systemowej absorpcji leku. W związku z powyższymi bezwzględnie przeciwwskazaniami do stosowania terapii BCG są: okres pierwszych dwóch tygodni po zabiegu TURBT, występowanie krwimoczu, traumatyczne cewnikowanie oraz występowanie objawów zapalenia dróg moczowych.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę opiera się na 16 opracowaniach wtórnych oraz 31 badaniach pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BCG-RIVM, z czego w niniejszym opracowaniu postanowiono uwzględnić tylko te badania, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: *Witjes 1992*, *Farah 2014* oraz *Lamm 1992*. Powyższe badania uwzględniają wnioskowaną technologię medyczną (szczep BCG-RIVM), wnioskowaną drogę podania (dopęcherzowo) oraz, w przypadku badania *Witjes 1992* i *Lamm 1992*, uwzględniają odpowiedni komparator – inny szczep BCG. Nie uwzględniono jako komparatora chemioterapii, gdyż jest ona stosowana jedynie w kilku procentach populacji chorych, a metodą terapeutyczną zalecaną w pierwszej kolejności w leczeniu analizowanego wskazania jest immunoterapia BCG. W związku z tym, w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego jakim jest zmiana sposobu finansowania szczepionki BCG-medac z refundacji w ramach AOS na refundację otwartą, uznano za zasadne przeprowadzenie porównania jedynie względem innych szczepów BCG aktualnie refundowanych w omawianym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu elektresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego (TURBT), niezależnie od stosowanego szczepu bakterii. W randomizowanym badaniu *Witjes 1992* w populacji z rakiem brodawczakowatym ogółem szczep BCG-RIVM był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż szczep BCG-Tice w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (RR=0,72; 95% CI: 0,57; 0,90), jednak w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji lub choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Jednocześnie w tym samym badaniu w populacji chorych z rakiem *in situ* w 45-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano więcej zgonów w grupie BCG-RIVM (20%) względem grupy BCG-Tice (9%). Dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy zastosowanie szczepu BCG-RIVM w porównaniu do BCG-Tice skutkowało mniejszym odsetkiem chorych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie, jednak w dłuższym okresie obserwacji (45 m-cy) odsetek ten był wyższy. Obserwacyjne badanie *Farah 2014* potwierdza skuteczność terapii z wykorzystaniem BCG-RIVM. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 4 lata odnotowano 2 zgony (3%) spośród 60 pacjentów poddanych obserwacji, natomiast u 55 pacjentów (92%) nie doszło do progresji choroby. Cystektomia została przeprowadzona u 7-miu pacjentów, z czego u 4 doszło do wcześniejszego nawrotu choroby. Wszystkie powyżej przedstawione punkty końcowe są istotne klinicznie, gdyż odzwierciedlają rzeczywiste problemy kliniczne, co również potwierdzają opinie ekspertów otrzymane przez Agencję.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż prątki BCG stosowane są we wnioskowanym wskazaniu od połowy lat 70-tych ubiegłego wieku, a ich skuteczność została udowodniona w licznych badaniach klinicznych oraz przeglądach systematycznych. Zgodnie z przeglądem *Gontero 2010* jest to najbardziej skuteczna metoda dopęcherzowego leczenia i zapobiegania nawrotom choroby, co potwierdzają wyniki badań z metaanaliz *Han 2006* oraz *Pan 2014*, wedle których po zastosowaniu terapii BCG, w analizowanym okresie obserwacji, ryzyko nawrotu choroby jest mniejsze w porównaniu do braku leczenia BCG (ok. 38% nawrotów w grupie BCG vs 42% w grupie nieleczonej BCG). Również ryzyko progresji jest istotnie statystycznie mniejsze podczas zastosowania dopęcherzowej immunoterapii BCG po wcześniejszym wykonaniu zabiegu TURBT (*Sylvester 2002*, *Weizer 2011*). W związku z powyższym zaleca się, aby terapia BCG była oferowana pacjentom jako złoty standard leczenia chorych, a chemioterapia (mitomycyna lub epirubicyna) powinna być stosowana w chwili braku odpowiedzi na leczenie BCG bądź na istniejące przeciwwskazania do jej zastosowania (*Shelley 2010*). Potwierdza to opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii dr hab. Artura Antoniewicza, zgodnie z którą zastosowanie terapii BCG „w urologii u chorych z rakiem nienaciekającym błony mięśniowej pęcherza moczowego wysokiego ryzyka to standard postępowania leczniczego.”

W chwili obecnej nie ma dowodów na przewagę któregoś z dostępnych szczepów BCG (*Patel 2015*), brak jest badań typu *head-to-head* oraz standaryzacji kultur bakteryjnych (*Gontero 2010*). Należy jednak zwrócić uwagę, iż różne szczepy charakteryzują się różną toksycznością – z badań dla szczepionek przeciwgruźliczych wynika, że najbardziej reaktywne wśród szczepów BCG są szczepy Russia, Sweden, Copenhagen i Pasteur, a najmniej Tokyo, Moreau, Glaxo oraz Prague.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu *Witjes 1992* istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej zaobserwowano dla występowania objawów grypopodobnych (w grupie BCG-RIVM 2,7% i w grupie BCG-Tice 7,9%), jednak wynik ten znajdował się na granicy istotności statystycznej. W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice najczęściej występowały chemiczne zapalenie pęcherza, bakteryjne zapalenie pęcherza oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane, takie jak krwimocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza. W badaniu *Lamm 1992* oceniano profil bezpieczeństwa kilku szczepów bakterii BCG. Wśród wszystkich pacjentów gorączka występowała najczęściej (2,9%), z czego najwięcej zdarzeń odnotowano u pacjentów, u których zastosowano szczepy Tice, Connaught oraz Armand Frappier. Powyższa ocena profilu bezpieczeństwa jest zgodna z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję, którzy do negatywnych konsekwencji stosowania ocenianej technologii medycznej zaliczyli objawy ze strony dolnych dróg moczowych i gorączkę (). Zwrócono także uwagę, iż zdarzają się przypadki konieczności przerwania leczenia ze względu na wystąpienie nietolerancji leku takich jak dysuria, bóle pęcherza, częstomocz, parcia na mocz, stany pod-/gorączkowe itp. (dr hab. Artur Antoniewicz – KK w dziedzinie urologii), jednak poważne działania niepożądane zdarzają się w mniej niż 5% przypadków (). Należy także zwrócić uwagę, iż lek miałby być dostępny w aptece na receptę, a zgodnie z ChPL zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przez personel medyczny podczas kontaktu ze szczepionką, co, w przypadku refundacji aptecznej, przekłada się na potencjalne niebezpieczeństwo dla pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

W poniższej ocenie analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA), gdzie porównano BCG-medac w wykazie leków refundowanych z BCG-medac stosowanym w ramach świadczenia Z107. Spośród trzech wariantów wyników przedstawionych przez wnioskodawcę ten uznano za podstawowy i zgodny z wynikami uwzględnionymi w AKL.

Pozostałe, przedstawione w AW warianty (technika efektywności kosztów) obejmowały porównanie: wnioskowanej technologii z brakiem interwencji oraz porównanie wnioskowanej technologii w leczeniu wstępnym i podtrzymującym ze stosowaniem BCG w ramach świadczenia Z107 tylko w leczeniu wstępnym. Uzyskane w CEA wyniki przytoczono w Komentarzu Agencji, natomiast szczegóły dotyczące tych oszacowań znajdują się m.in. w rozdziale 4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności wpisania produktu leczniczego BCG-medac, stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie produktu BCG-medac w aptece.

Wnioskowany sposób refundacji oznacza w praktyce zmianę sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Aktualny sposób polega na zakupie szczepionki BCG przez świadczeniodawcę i rozliczeniu w ramach świadczenia grupy: Z107 Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) „Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (BCG-medac w wykazie vs. podawanie BCG w ramach świadczenia Z107 AOS).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię BCG-medac finansowaną w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę porównano z aktualną praktyką podawania szczepionki BCG, rozliczaną w ramach świadczenia AOS Z107.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta), aczkolwiek, ze względu na brak kosztów po stronie pacjenta (zakładany poziom odpłatności szczepionki na wykazie – bezpłatnie) wyniki są tożsame.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy obejmuje najmniejszą jednostkę czasu, powtarzającą się w okresie podawania porównywanych interwencji tj. jedno podanie BCG dopęcherzowo.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

Model

Ze względu na jednakową skuteczność porównywanych interwencji, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w postaci skróty programu MS Excel. W modelu przyjęto taki sam schemat podawania dla obydwu interwencji (BCG w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wykazano brak różnic pomiędzy interwencją BCG medac, a innymi preparatami zawierającymi BCG (inne szczepy bakterii BCG), które stosowane są w ramach świadczenia Z107.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy kosztów wzięto pod uwagę przede wszystkim mierzalne koszty różniące porównywane interwencje.

Zasoby uwzględnione w analizie to wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne dotyczące stosowania preparatu BCG-medac, podania szczepionki zakupionej w aptece oraz realizacji świadczenia AOS Z107 (zakup i podanie szczepionki BCG).

Na podstawie danych udostępnionych przez NFZ ustalono, iż *Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG, 5.31.00.0000107* tj. świadczenie Z107 wycenione jest na 338,55 zł (wycena punktowa: 38, koszt jednego punktu: 8,91 zł.). W ramach tego świadczenia zawiera się zarówno koszt ponoszony na zakup szczepionki, jak i koszt jej podania. Całkowite pokrycie kosztu udzielenia świadczenia leży po stronie płatnika publicznego – NFZ, czyli jest ono bezpłatne dla pacjenta.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej technologii, utworzone ma zostać świadczenie medyczne umożliwiające rozliczenie podawania szczepionki BCG dopęcherzowo, uwzględniające jednocześnie koszty związane z konsultacją lekarską, opieką pielęgniarską, koszty cewnika, rękawiczek czy sterylizacji sprzętu, tj. wszystkie koszty poza kosztem samej szczepionki. Koszt takiego świadczenia w analizie wnioskodawcy oszacowano na 60 zł (w opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę 60 zł stanowi wartość minimalną, oszacowanie średnie wyniosło 122,84 zł, natomiast maksymalne 246,81 zł). Jednocześnie ustalono, że koszt podania szczepionki w ramach prywatnej opieki medycznej może wynieść od 100 do 200 zł.

Należy podkreślić, że proponowana we wniosku refundacyjnym cena zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego BCG-medac wynosi [redacted]. W analizach wnioskodawcy przyjęto jednak, niezgodną z wnioskiem, wartość ceny zbytu netto w wysokości [redacted], która posłużyła do kolejnych obliczeń. Obliczona na tej podstawie cena hurtowa brutto leku to: [redacted], natomiast cena detaliczna wynosi [redacted]. Wysokość limitu finansowania jak również koszt z perspektywy NFZ równy jest cenie detalicznej preparatu.

Kalkulacje uwzględniające prawidłową wartość wnioskowanej ceny leku tj. [redacted] zostały przedstawione w rozdziale 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Tabela 16. Zestawienie danych kosztowych

		BCG-medac	AOS Z107
Liczba podań szczepionki BCG w horyzoncie analizy		1	1
Koszt z perspektywy NFZ	Koszt BCG-medac/ AOS Z107	[redacted]	338,55 zł
	Koszt podawania BCG	60,00 zł	
Koszt świadczeniobiorcy	Koszt BCG-medac/ AOS Z107	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt podawania BCG	0,00 zł	

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na technikę analityczną minimalizacji kosztów w analizie nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniższe wyniki analizy podstawowej, analizy progowej oraz analizy wrażliwości skalkulowane zostały w oparciu o niezgodną z wnioskowaną wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac. Cenę z wniosku uwzględniono w obliczeniach własnych analityków Agencji.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów, w której uwzględniono taki sam schemat podawania dla obydwu interwencji tj. BCG w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107.

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna	
	BCG-medac	AOS Z107
Koszt leczenia [zł]		338,55
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych na receptę w miejsce stosowania BCG w ramach świadczenia Z107 jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wnioskodawcy w zakresie wyników analizy progowej. Została ona przeprowadzona zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 18. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) BCG- medac w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107

Perspektywa	Cena progowa [zł]
NFZ/wspólna	228,89

W związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności porównywanych interwencji tj. BCG-medac w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107, w opinii analityków Agencji **spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi 228,89 zł, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Dla analizy minimalizacji kosztów w AW przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano zmiany jedyne go typu parametru różnicującego obie interwencje, czyli kosztu. Przedstawiono następujące, zamieszczone w tabeli wyniki.

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości

Perspektywa		SA01. Średni koszt podawania	SA02. Maksymalny koszt podawania	SA03. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (100 zł)	SA04. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (200 zł)	SA05. Minimalny koszt punktu za Z107	SA06. Maksymalny koszt punktu za Z107
Koszt całkowity	NFZ						

Perspektywa Punkt końcowy		SA01. Średni koszt podawania	SA02. Maksymalny koszt podawania	SA03. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (100 zł)	SA04. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (200 zł)	SA05. Minimalny koszt punktu za Z107	SA06. Maksymalny koszt punktu za Z107
BCG-medac	Wspólna						
Koszt całkowity AOS Z107	NFZ	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	302,10 zł	368,60 zł
	Wspólna	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	302,10 zł	368,60 zł
Różnica w kosztach	NFZ						
	Wspólna						
Cena progowa	NFZ	174,83 zł	69,94 zł	280,51 zł	280,51 zł	197,53 zł	254,74 zł
	Wspólna	174,83 zł	69,94 zł	194,48 zł	109,22 zł	197,53 zł	254,74 zł

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej, wykazując, że stosowanie wnioskowanej technologii (BCG-medac w wykazie) jest droższe od stosowania immunoterapii BCG w ramach AOS Z107.

Wzrost kosztu z perspektywy płatnika publicznego świadczenia umożliwiającego podawanie dopęcherzowe szczepionki BCG zakupionej w aptece, powoduje zwiększenie, w porównaniu do analizy podstawowej, różnicy w kosztach między interwencjami do poziomu: [] (średnia z opinii ekspertów) lub [] (maksymalna z opinii ekspertów).

Z kolei brak możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w obrębie publicznej ochrony zdrowia tj. konieczność podania szczepionki w ramach praktyki prywatnej, wpływa na zmniejszenie obserwowanych w analizie podstawowej różnic w kosztach między interwencjami z perspektywy płatnika publicznego do poziomu [], ale zwiększa te różnice z perspektywy wspólnej do poziomu [] (koszt podania na poziomie 100 zł) lub [] (koszt podania na poziomie 200 zł).

Ponadto uwzględniony zakres wysokości ceny punktu za świadczenia AOS w urologii wpływa na zmianę różnicy w kosztach między interwencjami w przedziale od [] do [].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Określona populacja jest zgodna z wnioskiem oraz ChPL BCG-medac.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W analizie przedstawiono trzy alternatywne warianty podstawowe wyników dla trzech wskazanych porównań. W opinii analityków Agencji najwłaściwszym podejściem jest przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako podstawowej wersji analiz, a w związku z tym porównanie BCG-medac w wykazie z aktualnie stosowaną immunoterapią BCG w ramach świadczenia Z107.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów, dla porównania BCG-medac w wykazie z aktualnie stosowaną immunoterapią BCG w ramach świadczenia Z107 oraz technikę efektywności kosztów dla dwóch pozostałych porównań.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wykazano brak różnic między poszczególnymi szczepionkami BCG.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy został ustalony na poziomie jednego podania leku, co jest zasadne w niniejszej CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku. Jest to założenie zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Dla CMA przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie BCG-medac w wykazie leków refundowanych dostępnych na receptę z aktualną praktyką podawania szczepionki BCG, rozliczaną w ramach świadczenia AOS Z107. Przyjęcie takiej strategii analitycznej uznano za najwłaściwszą w przedmiotowym wskazaniu, z uwagi na brak różnic w skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania obydwu interwencji. Warto zwrócić uwagę, że w praktyce oceniany wniosek refundacyjny oznacza jedynie zmianę sposobu finansowania leku oraz umożliwia pacjentom nabycie szczepionki BCG we własnym zakresie. Nie ma jednak w obecnej chwili odpowiednich procedur, które obejmowałyby wyłącznie podanie pacjentowi preparatu zakupionego z apteki. Należy podkreślić, że założenia analiz wnioskodawcy obejmują utworzenie i dodanie takiej procedury do wykazu świadczeń gwarantowanych. Szersze omówienie zasadności tego rozwiązania umieszczono w komentarzu Agencji do AE. Wnioskodawca założył w wersji podstawowej obliczeń, że koszt takiego świadczenia będzie na poziomie 60 zł, co stanowi minimalny wariant oszacowań podanych przez ekspertów klinicznych. W opinii analityków Agencji uwzględnienie wartości minimalnej zamiast średniej do obliczeń podstawowych wzbudza zastrzeżenia co do celowego zaniżenia kosztów po stronie technologii wnioskowanej. Pomimo zgłoszonej w tym zakresie uwagi na etapie wymagań minimalnych wnioskodawca nie poprawił swoich oszacowań. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoroszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Zidentyfikowano natomiast rozbieżność pomiędzy zaimplementowaną ceną do modelu, a ceną technologii z wniosku refundacyjnego. Korektę obliczeń przedstawiono w dalszej części analizy weryfikacyjnej.

Ponadto z uwagi na przyjęcie CMA jako podstawowego wariantu obliczeń, odstąpiono od szczegółowej oceny przyjętych założeń oraz struktury modelu wykorzystanego do uzyskania wyników dla pozostałych dwóch wariantów analizy tj. analiz efektywności kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opracowaniu wzięto pod uwagę koszty farmakoterapii, oszacowane zgodnie z zasadami refundacji leków, określonymi w ramach Ustawy o refundacji, a także wykorzystano dane pochodzące z zasobów NFZ (m.in. wycena punktowa), opinii ekspertów klinicznych (koszty podania szczepionki w ramach AOS) oraz innych źródeł internetowych (koszt usług komercyjnych). Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała stosunkowo dużą zależność od wprowadzonych danych kosztowych dotyczących odpłatności za podanie BCG-medac. Wątpliwość może budzić fakt, że w analizie podstawowej uwzględniono koszt podania BCG na poziomie 60 zł, co jest wartością minimalną wskazaną przez ekspertów klinicznych. Przyjęcie natomiast maksymalnego kosztu podania w analizie wrażliwości wykazało wzrost oszacowanych w CMA inkrementalnych wydatków z [] zł do kwoty [] zł.

Parametrem istotnym, zwłaszcza z perspektywy pacjenta, jest przyjęty przez wnioskodawcę koszt podania szczepionki w ramach prywatnej opieki medycznej. Wartość takiej procedury oszacowano na 100 – 200 zł. Potwierdza to również uzyskana przez Agencję opinia jednego z ekspertów klinicznych, który wskazał, że

procedura w ramach AOS tj. wlewka dopęcherzowa leku ma szacunkową wartość ok. 200 zł. Należy wziąć to pod uwagę przy wnioskowaniu z przeprowadzonej analizy, ponieważ jak wskazano wyżej, nie ma obecnie świadczenia, które umożliwiłoby chorym bezpłatne podanie zakupionego w aptece leku.

Nie może zostać pominięty również fakt przyjętej ceny szczepionki BCG-medac, która jest wyższa niż inne dostępne na rynku preparaty z BCG (np. zgodnie z danymi z portalu medycynapraktyczna.pl cena Onko BCG w zależności od opakowania waha się od 185 zł do 225 zł), a także wyższa niż wycena świadczenia Z107 (obejmującego koszt podania i zakupu leku). Tym samym aktualny koszt świadczenia Z107, który wynosi 338,55 zł jest niewystarczający do pokrycia wnioskowanej ceny samej szczepionki BCG-medac. Jednocześnie, zgodnie z danymi udostępnionymi przez URPL na temat cen hurtowych szczepionek BCG sprzedawanych w Polsce w 2016 r. wynika, że cena wnioskowanego preparatu była znacznie niższa i wynosiła ok. [redacted].

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu uznano przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania immunoterapii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dotyczące rozpatrywanego zagadnienia. Wnioski płynące ze zidentyfikowanych publikacji opisano w rozdziale 5.4 Komentarz Agencji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych, odpowiednich informacji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że uwzględniona do obliczeń cena zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac nie jest zgodna z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, obejmujące korektę ceny leku (cena z wniosku [redacted]).

Kalkulacja cen produktu leczniczego BCG-medac wykazała, że cena detaliczna wyniesie [redacted]. Wysokość limitu finansowania, jak również koszt z perspektywy NFZ równy jest cenie detalicznej leku tj.: [redacted]. Łączny koszt leczenia w poniższej tabeli jest sumą kosztu BCG-medac oraz kosztu podania, przyjętego na poziomie 60 zł.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia własne

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna	
	BCG-medac	AOS Z107
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	338,55
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Stosowanie BCG medac w ramach wykazu leków dostępnych na receptę w miejsce stosowania BCG w ramach świadczenia Z107 jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy. Różnica ta jest wyższa niż oszacowana w modelu wnioskodawcy i wynosi [redacted].

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia własne

Perspektywa Punkt końcowy		SA01. Średni koszt podawania	SA02. Maksymalny koszt podawania	SA03. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (100 zł)	SA04. Podawanie w prywatnej praktyce klinicznej (200 zł)	SA05. Minimalny koszt punktu za Z107	SA06. Maksymalny koszt punktu za Z107
Koszt całkowity BCG-medac	NFZ						
	Wspólna						
Koszt całkowity AOS Z107	NFZ	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	302,10 zł	368,60 zł
	Wspólna	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	338,55 zł	302,10 zł	368,60 zł
Różnica w kosztach	NFZ						
	Wspólna						

Wszystkie scenariusze przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii (BCG-medac w wykazie) jest droższe od stosowania immunoterapii BCG w ramach AOS Z107. Największy wzrost różnicy w ponoszonych wydatkach występuje przy testowaniu średnich oraz maksymalnych kosztów podania leku. Ponadto w przypadku zmienności parametrów związanych z podaniem BCG w ramach prywatnej praktyki klinicznej obserwowany jest wzrost różnicy kosztów w perspektywie wspólnej.

5.4. Komentarz Agencji

Oszacowania w analizie wnioskodawcy (minimalizacja kosztów) wskazują, że zastosowanie u chorych na nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego produktu leczniczego BCG-medac, w zaproponowanym sposobie refundacji, w miejsce świadczenia AOS Z107 wiąże się z wyższymi wydatkami. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii w wykazie leków refundowanych jest wyższy niż koszt AOS Z107 zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej: płatnika i pacjenta.

Obliczona w AE wnioskodawcy różnica kosztów między interwencjami wyniosła w obu perspektywach [redacted] zł w przeliczeniu na jedno podanie leku. Natomiast korekta danych wejściowych tj. wnioskowanej ceny zbytu netto w modelu i obliczenia przeprowadzone przez analityków Agencji wykazały, że różnica ta wynosi [redacted].

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej (CMA) wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są wyższe niż oszacowane wartości progowe (odpowiednio: wnioskowana cena – [redacted] zł vs. cena w analizie progowej - 228,89 zł).

W zakresie danych wejściowych do modelu wrażliwości budzi również uwzględniony koszt podania BCG na poziomie 60 zł, co jest wartością minimalną wskazaną przez ekspertów klinicznych. Parametr był testowany w analizie wrażliwości, gdzie wykazano, że przyjęcie założeń średnich (122,84 zł) powoduje wzrost różnicy w kosztach porównywanych interwencji – zmiana o ok. 20%, natomiast przyjęcie założeń maksymalnych (264,81 zł) to zmiana o ok. 63% w stosunku do oszacowań podstawowych.

Należy również podkreślić, że pozytywna decyzja dotycząca refundacji BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych na receptę wiąże się z koniecznością utworzenia nowego świadczenia gwarantowanego umożliwiającego podanie dopęcherzowe w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zakupionego przez pacjenta preparatu. W innym wypadku koszty podania leku będą obciążały samego pacjenta. W konsekwencji prowadzi to do sytuacji, gdy refundowana obecnie w ramach AOS technologia, jaką jest szczepionka BCG, stanie się interwencją znacznie droższą i tylko hipotetycznie bardziej dostępną dla chorego. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt wysokiej ceny wnioskowanej technologii, która przewyższa nawet wycenę obecnego świadczenia, w które wliczony jest zarówno koszt zakupu, jak i podania szczepionki. Ponadto, co ważne zwłaszcza z perspektywy pacjenta, uzyskane w ramach CMA wyliczenia dotyczą jednorazowego zastosowania leku. Przerzucenie kosztów przyjęcia pełnej terapii na chorego, bez utworzenia świadczenia umożliwiającego podanie leku, jest z punktu widzenia świadczeniobiorcy rozwiązaniem niekorzystnym. Niezasadne wydaje się być również udostępnienie leku w aptece przy zaproponowanej cenie (zdecydowanie wyższej niż inne preparaty zawierające BCG, a także wyższej niż koszt wnioskowanej technologii stosowanej w ramach obowiązującego świadczenia - na co wskazują przeanalizowane w rozdziale 3.1.2.3 dane z URPL).

W opinii Analityków za najbardziej prawdopodobne i wiarygodne należy uznać wyniki analizy wrażliwości (obliczenia własne) w wariantcie SA01, które uwzględniają prawidłową cenę leku z wniosku oraz koszt podania na poziomie średniej wg opinii ekspertów klinicznych.

W AE wnioskodawcy oprócz ocenionego w niniejszej AWA porównania (technika minimalizacji kosztów) przedstawiono również dwa dodatkowe porównania (technika efektywności kosztów), których wyniki skrótowo opisano poniżej.

Wnioskowana technologia vs. brak interwencji

Zgodnie z oszacowaniami AE, w horyzoncie trwania życia pacjenta z populacji docelowej, stosowanie BCG-medac w miejsce braku interwencji wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o 0,426, przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 818,62 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 806,76 zł przyjmując perspektywę wspólną².

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł: 1 921 zł/QALYG z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 893 zł/QALYG z perspektywy wspólnej. Uzyskane wyniki są niższe od progu opłacalności przyjętego na poziomie 130 002 zł.

Wnioskowana technologia stosowana w indukcji i leczeniu podtrzymującym vs. indukcja z wykorzystaniem szczepionki BCG rozliczanej w ramach AOS Z107

Zgodnie z oszacowaniami AE, w horyzoncie trwania życia pacjenta z populacji docelowej, stosowanie BCG-medac w indukcji i leczeniu podtrzymującym w miejsce samej indukcji z wykorzystaniem szczepionek BCG rozliczanych w ramach AOS Z107, wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o 0,042, przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 5 427,61 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 5 365,46 zł przyjmując perspektywę wspólną.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł: 129 904 zł/QALYG z perspektywy płatnika publicznego oraz 128 416 zł/QALYG z perspektywy wspólnej. Uzyskane wyniki są niższe, ale zbliżone do wartości progu opłacalności przyjętego na poziomie 130 002 zł/QALYG. Biorąc pod uwagę przyjętą w modelu cenę niezgodną z wnioskiem (tj. niższą od niej), można stwierdzić, że w tym porównaniu wnioskowana interwencja nie jest kosztowo-efektywna (przyjęcie ceny z wniosku powoduje wzrost wartości ICER do 146 443 zł/QALYG z perspektywy NFZ oraz do 144 955 zł/QALYG z perspektywy wspólnej).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych, w ramach którego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dotyczące immunoterapii BCG. Opisane w publikacjach porównania nie były jednak adekwatne do warunków polskich, w związku z tym możliwość wiarygodnego wnioskowania o zasadności refundacji ocenianej technologii na ich podstawie jest ograniczona.

² Niewielka różnica wynika z częstości nawrotów i kosztów opieki z tym związanych. W danych wejściowych uwzględniono, że nawroty wcześniej/częściej występują w przypadku braku interwencji niż po zastosowaniu BCG.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o wpisaniu do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produktu BCG-medac stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3–letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, cis) kwalifikujący się do immunoterapii BCG. W AW rozpatrywano dwie grupy pacjentów składających się łącznie na populację docelową: grupę pośredniego ryzyka i grupę wysokiego ryzyka, zgodnie z klasyfikacją Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w jednym wariantcie, ponieważ w przedmiotowym wniosku nie zaproponowano RSS.

Scenariusz istniejący: zakłada aktualny sposób refundacji, który polega na zakupie szczepionki BCG przez świadczeniodawcę i rozliczeniu w ramach świadczenia grupy: Z107 Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) „Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”, 5.31.00.0000107.

Zgodnie z założeniami tego scenariusza ok. 37% pacjentów z grupy pośredniego ryzyka oraz ok. 3% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nie zostaje poddana leczeniu (brak interwencji/obserwacja). Natomiast immunoterapię w schemacie – „tylko indukcja” stosuje się odpowiednio u ok. 5% i 2,5% chorych z powyższych grup.

Scenariusz nowy: zakłada refundację BCG-medac w ramach wykazu leków refundowanych, umożliwiając nabywanie produktu BCG-medac w aptece.

Zgodnie z założeniami tego scenariusza wszyscy pacjenci poddawani tylko obserwacji (brak interwencji) zostaną objęci pełną immunoterapią oraz wszyscy pacjenci poddawani tylko leczeniu wprowadzającemu (indukcja) zostaną objęci pełną immunoterapią.

Analiza wrażliwości


Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych dot. minimalnego i maksymalnego oszacowania populacji. Analiza wrażliwości zawiera również scenariusze, w których testowano różne wartości poszczególnych parametrów dotyczących m.in. kosztów wnioskowanego leku (cena progowa) i kosztów jego podania, udziałów w runku w scenariuszu nowym, uwzględniania efektów klinicznych szczepionki BCG.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, odnalezionych danych epidemiologicznych, informacji zawartych w AWA Hexvix (analogiczna populacja w opracowaniu), zasobów NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych. W oszacowaniach wzięto pod uwagę parametry takie jak: ogólna liczba zachorowań na raka pęcherza, odsetek pacjentów z nienaciekającym mięśniówką nowotworem (NMIBC), odsetki chorych z NMIBC z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka, ryzyko ponownej kwalifikacji do leczenia BCG, struktura istniejącej praktyki oraz ocena wpływu proponowanego sposobu refundacji.

Tabela 23. Zestawienie parametrów uwzględnionych do oceny liczebności populacji docelowej

	Wariant prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		
Liczba zachorowań na raka pęcherza	2015	6 956	2015	6 456	2015	7 457	
	2016	7 116	2016	6 614	2016	7 617	
	2017	7 275	2017	6 773	2017	7 777	
	2018	7 435	2018	6 932	2018	7 938	
	2019	7 594	2019	7 090	2019	8 098	
	2020	7 754	2020	7 249	2020	8 258	
Odsetek pacjentów z nienaciekającym mięśniówką nowotworem (NMIBC) ³	78,0%		75,0%		81,6%		
Odsetek chorych z NMIBC z grupy wysokiego lub pośredniego ryzyka	52,9%		52,5%		78,4%		
Odsetek chorych z grupy wysokiego ryzyka wśród chorych z pośrednim lub wysokim ryzykiem	48,0%		60,0%		17,2%		
Ryzyko ponownej kwalifikacji do leczenia BCG, w zależności od interwencji		W 1. roku		W 2. roku		W 3. roku	
	3-lata BCG	11,0%		5,7%		3,6%	
	1-rok BCG	11,0%		5,7%		3,6%	
	Brak interwencji	22,5%		9,5%		5,2%	
	Tylko indukcja	16,1%		7,7%		4,6%	
Struktura istniejącej praktyki		Pośrednie ryzyko		Wysokie ryzyko			
	Immunoterapia BCG w AOS Z107: tylko indukcja	5,0%		2,5%			
	Immunoterapia BCG w AOS Z107: indukcja i leczenie podtrzymujące	55,6%		79,5%			
	Brak interwencji (obserwacja)	36,9%		3,1%			
	Całkowita cystektomia	2,5%		14,9%			
Ocena wpływu proponowanego sposobu refundacji		Czy zastępowana?		Odsetek przejścia			
	Immunoterapia BCG w AOS Z107: tylko indukcja	TAK		100,0%			
	Immunoterapia BCG w AOS Z107: indukcja i leczenie podtrzymujące	częściowo					
	Brak interwencji (obserwacja)	TAK		100,0%			
	Całkowita cystektomia	NIE		0,0%			

Koszty

³ Nieinwazyjny rak nabłonkowy pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, CIS), ang. *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*.

W analizie przyjęto koszt wnioskowanej technologii w oparciu o zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto () i sposobu refundacji (część A1 Wykazu; 0% odpłatność świadczeniobiorcy). Ponadto założono, że zostanie utworzona grupa w ramach AOS, umożliwiająca podawanie szczepionki BCG zakupionej w aptece. Koszt tego świadczenia oszacowano wykorzystując opinie uzyskane od ekspertów klinicznych, przyjmując minimalną wskazaną przez nich wartość (60 zł). Uwzględniony w analizie koszt farmakoterapii, oszacowany został na podstawie zasad refundacji leków, określonych w Ustawie o refundacji oraz kosztów leków zgodnych z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 stycznia 2017 roku. Z kolei koszt punktu za świadczenia szpitalne przyjęto na poziomie 52 zł, natomiast koszt AOS w zakresie urologii na poziomie 8,91 zł. Zgodnie z danymi udostępnianymi przez NFZ koszt podawania szczepionki BCG w ramach Z107 oszacowano na poziomie 338,55 zł. W analizie uwzględniono również koszt opieki nad pacjentami oraz charakter leczenia nawrotu i progresji choroby, co określono na podstawie opinii uzyskanych od czterech ankietowanych ekspertów klinicznych.

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w założeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono cenę niezgodną z wnioskiem refundacyjnym tj. . Korektę w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.3 Obliczenia własne Agencji.

Tabela 24. Zestawienie danych kosztowych uwzględnionych w AWB

Parametr	Wartość [zł]
Cena zbytu netto BCG-medac	
Koszt świadczenia związanego z podaniem BCG, dopęcherzowo	60
Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG, 5.31.00.0000107 (Z107)	338,55

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 3 292 Prawd: 3 733 Max: 6 306	Min: 3 368 Prawd: 3 814 Max: 6 431	Min: 3 444 Prawd: 3 894 Max: 6 559
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	Min: 1 428 Prawd: 1 570 Max: 2 443	Min: 1 522 Prawd: 1 659 Max: 2 525	Min: 1 556 Prawd: 1 694 Max: 2 575
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (BCG-medac w wykazie)	Min: 2 103 Prawd: 2 479 Max: 4 579	Min: 2 109 Prawd: 2 473 Max: 4 524	Min: 2 142 Prawd: 2 505 Max: 4 565

*wykorzystanie BCG-medac w scenariuszu istniejącym określono na poziomie

Populację stosującą immunoterapię BCG (zarówno w wykazie jak i w ramach świadczenia AOS Z107) w scenariuszu nowym realnie oszacowano na poziomie 3 733 w I roku, 3 735 w II roku oraz 3 788 osób w III roku. Warto jednocześnie zauważyć, że wnioskodawca założył zmniejszenie liczby pacjentów w scenariuszu nowym w stosunku do istniejącego o 78 i 106 osób odpowiednio w II i III roku. Prawdopodobnie wynika to z mniejszej częstości nawrotów choroby w przypadku stosowania pełnej zalecanej terapii BCG (indukcja + podtrzymanie).

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, określonymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 11,0 mln zł, ok. 10,4 mln zł i ok. 10,5 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku			

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku			
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne	11 028 814 zł	10 414 824 zł	10 457 549 zł

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Wnioskodawca nie uzasadnił w jasny sposób, dlaczego wybrano 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie wpływu na budżet, w scenariuszu nowym, uwzględniono jednocześnie finansowanie dwóch świadczeń obejmujących refundację szczepionki BCG-medac (zarówno w ramach refundacji otwartej jak i w ramach AOS).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów których poddano zabiegowi w ramach AOS Z107 Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG to ok. 3,2 tys. w 2016 r. Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym w wariantie podstawowym założył liczebność tej populacji na poziomie ok. 2,5 tys. osób. Jednocześnie w wariantie maksymalnym przyjęto tę populację na poziomie ok. 4 tys. Można zatem przypuszczać, że realnie populacja ta będzie bliższa oszacowaniom w wariantie maksymalnym.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży (wystarczająca ilość opakowań).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów minimalnych i maksymalnych przyjętych założeń.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach ograniczeń analizy wskazał, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, na brak dokładnych źródeł informacji z zakresie kosztów opieki w Polsce nad pacjentami z populacji docelowej, które przyjęto w oszacowaniach AWB. W związku z tym konieczne było wykorzystanie dostępnych danych i założeń pochodzących z innych analiz ekonomicznych oraz zasięgnięcie opinii ekspertów. Ponadto zwrócił uwagę na ograniczenia związane z możliwością wiarygodnego oszacowania populacji pacjentów we wnioskowanym stanie klinicznym, u których zostanie zastosowana oceniana technologia.

Analizując dane NFZ można stwierdzić, że w Polsce spośród pacjentów z rozpoznaniem rakiem pęcherza moczowego w 2016 roku, ok. 3,2 tys. poddano zabiegowi w ramach AOS Z107 *Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*. Z kolei eksperci kliniczni szacują populację docelową, stosującą wnioskowaną technologię na ok. 1,5-2 tys. osób. Z uwagi jednak na dane przekazane przez NFZ oraz URPL, można wnioskować, że całkowita populacja poddawana zabiegowi będzie większa. Można zatem przypuszczać, że realnie populacja ta będzie bliższa oszacowaniom w wariancie maksymalnym. Ponadto zgodnie z danymi URPL obecnie produkt leczniczy BCG-medac ma około [] udział w rynku. W analizie przyjęto natomiast, że aktualne udziały w rynku wnioskowanej technologii kształtują się na poziomie ok. []. Pozytywna decyzja refundacyjna o dostępności w aptece prawdopodobnie spowoduje dalszy wzrost częstości stosowania tej szczepionki. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji.

Wnioskodawca założył, że w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci objęci zostaną pełnym schematem leczenia BCG, tj. leczenie wprowadzające + podtrzymujące. Na podstawie opinii ankietowanych ekspertów uwzględnił przy tym zastosowanie ok. 13 dawek w I roku, ok 3,5 w II oraz ok 3 w III roku immunoterapii, podczas gdy zgodnie z ChPL zalecane zużycie wynosi odpowiednio 15, 6 oraz 6 dawek (łącznie 27 dawek). Założenie to można jednak uznać za właściwe biorąc pod uwagę, że w praktyce klinicznej proces leczenia poszczególnych pacjentów będzie przebiegał z mniejszą częstością (np. ze względu wystąpienie działań niepożądanych czy nietolerancji leku).

Przyjęte założenia dotyczące sposobu refundacji wnioskowanej technologii są niejasne i wzbudzają wątpliwości analityków. Przedłożony model AWB wskazuje, iż w scenariuszu nowym immunoterapia BCG ma być nadal finansowana w ramach świadczenia Z107, z którego skorzysta ok. 1 000 pacjentów rocznie, oraz w Wykazie leków refundowanych, z czego skorzysta ok. 2 500 pacjentów rocznie. Jak wskazano w analizach, zakup leku w aptece przez pacjenta spowoduje konieczność utworzenia nowego świadczenia medycznego, jakim jest podanie szczepionki BCG dopęcherzowo. Oznacza to jednoczesne realizowanie dwóch świadczeń w podobnym zakresie oraz podwójne finansowanie procedury podania leku.

Wątpliwości budzi również przyjęte założenie dotyczące ceny podania szczepionki BCG dopęcherzowo na poziomie 60 zł. Jest to minimalny koszt wskazany przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę. W opinii analityków w analizie podstawowej zasadne byłoby uwzględnienie wartości średniej tj. 122,84 zł, zwłaszcza że podanie leku w ramach prywatnej praktyki oszacowano w analizie na ok. 100-200 zł. Konsultant Krajowy dr hab. Artur Antoniewicz również wskazał koszt takiego świadczenia na poziomie ok. 200 zł. W związku z tym uznano za konieczne przeprowadzenie obliczeń własnych, skorygowanych o wartość średniej, w miejsce założenia minimalnego kosztu podania leku.

Ponadto, tak jak w przypadku analizy ekonomicznej, w modelu AWB nie uwzględniono prawidłowej ceny preparatu BCG-medac z wniosku i przyjęte obliczenia przeprowadzono uwzględniając cenę leku w wysokości [] .

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ o 9,13 mln zł w pierwszym roku refundacji, o 9,04 mln zł w drugim roku oraz o 9,43 mln zł w trzecim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu minimalnym.

Tabela 28. Wyniki analizy scenariusza minimalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	9 128 551 zł	9 040 439 zł	9 425 652 zł

Scenariusz maksymalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ o 21,50 mln zł w pierwszym roku refundacji, 18,30 mln zł w drugim roku oraz o 16,76 mln zł w trzecim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 29. Wyniki analizy scenariusza maksymalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty sumaryczne	21 466 134 zł	18 303 521 zł	16 756 398 zł

Analiza wrażliwości

Spośród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące cen progowych wnioskowanej technologii (zmiana kosztów inkrementalnych o ok. -96% - 1 862% w stosunku do stanu podstawowego) oraz przyjęcie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby świadczeń szpitalnych grupy L26 (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. ≤144%).

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie ±64% względem analizy podstawowej. Ze względu na obszerność przedstawionych w AW wyników nie przytaczano ich w niniejszej AWA. Szczegółowe zestawienie dla analizy wrażliwości znajduje się w tabeli 23. AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że uwzględniona do obliczeń cena zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac nie jest zgodna z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, obejmujące korektę ceny leku (cena z wniosku [redacted]).

Zgodnie z oszacowaniami własnymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 12 mln zł rocznie.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca przyjął założenie, że w scenariuszu nowym immunoterapia BCG będzie finansowana w ramach świadczenia Z107 (ok. 1 000 pacjentów rocznie), a także w Wykazie leków refundowanych (BCG-medac zakupiony w aptece zastosuje ok. 2 500 pacjentów rocznie). Należy zauważyć, że zakup leku w aptece powoduje konieczność utworzenia świadczenia związanego z podaniem BCG dopęcherzowo. W związku z tym w AW przyjęto założenie, że w ramach świadczeń gwarantowanych funkcjonowały będą dwa tego typu świadczenia, co w konsekwencji wiąże się z podwójnym finansowaniem terapii.

W kontekście powyższych rozważań, uznano za zasadne przeprowadzenie obliczeń własnych o następujących, konserwatywnych założeniach: immunizacja z zastosowaniem BCG-medac byłaby finansowana w Wykazie leków refundowanych, a aktualne świadczenie Z107 zostałyby całkowicie zastąpione świadczeniem umożliwiającym wyłącznie podanie leku. Z drugiej strony przyjęte kryteria oznaczają jednocześnie, że wnioskowana technologia stanowić będzie niemal 100% udziałów w rynku. Czyni to ten wariant również mało prawdopodobnym, zwłaszcza, że na rynku dostępne są preparaty BCG o niższej cenie (np. Onko BCG, cena w zależności od opakowania waha się od 185 zł do 225 zł). W przypadku objęcia refundacją apteczną innych tego typu preparatów, a co za tym idzie utworzenia wspólnej grupy limitowej, można byłoby uzyskać bardziej konkurencyjną cenę terapii BCG. Wyniki oszacowań własnych dla wariantu uwzględniającego wnioskowaną cenę BCG-medac oraz nieuwzględniającego obecnego świadczenia podania szczepionki BCG w scenariuszu nowym, wykazały wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio o ok. 16,3 mln zł, ok. 16,5 mln zł oraz ok. 17,2 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Jak wskazano w Rozdziale 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy w analizie przyjęto, że cena podania szczepionki BCG dopęcherzowo wynosić będzie 60 zł. Z uwagi na fakt, że jest to minimalna, wskazana przez ekspertów wartość, w opinii analityków zasadne byłoby przyjęcie tej wartości na poziomie średniej tj. 122,84 zł. Adekwatne oszacowania zamieszczono poniżej, gdzie obliczenia uwzględniają jednocześnie cenę leku z wniosku. Dla tego wariantu przygotowano również wyniki analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne dla wariantu uwzględniającego wnioskowaną cenę BCG-medac oraz średni koszt podania BCG-medac (122,84 zł) wg ekspertów klinicznych

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz Nowy			
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty Inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	14 492 730 zł	14 226 629 zł	14 604 610 zł

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny wg oszacowań własnych w powyższym wariantcie (uwzględniając wnioskowaną cenę BCG-medac oraz średni koszt podania leku) zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ o 12,1 mln zł w pierwszym roku refundacji, o 12,4 mln zł w drugim roku oraz o 13,1 mln zł w trzecim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu minimalnym.

Tabela 31. Wyniki analizy scenariusza minimalnego: oszacowania własne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	12 067 741 zł	12 383 871 zł	13 138 444 zł

Scenariusz maksymalny wg oszacowań własnych zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ o 27,9 mln zł w pierwszym roku refundacji, 24,8 mln zł w drugim roku oraz o 23,5 mln zł w trzecim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 32. Wyniki analizy scenariusza maksymalnego: oszacowania własne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	27 865 051 zł	24 837 277 zł	23 519 255 zł

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika o ok. 11,0 mln zł w I roku, ok. 10,4 mln zł w II roku oraz ok. 10,5 mln zł w III roku refundacji preparatu BCG-medac, jednak wartości te obliczono dla niższej niż wnioskowana cena leku. Z tego względu wykonano uzupełniające obliczenia własne, w których uwzględniono także bardziej prawdopodobne w opinii analityków Agencji założenia dotyczące wyceny świadczenia podania szczepionki. Na ich podstawie można stwierdzić, że wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie ok. 14,5 mln zł, ok. 14,2 mln zł i ok. 14,6 mln zł odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego BCG-medac.

Warianty przedstawionej analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące cen progowych wnioskowanej technologii (zmiana kosztów inkrementalnych o ok. -96% - 1 862% w stosunku do stanu podstawowego).

Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie założeń wnioskodawcy z danymi NFZ (świadczenie *Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG* w ramach AOS Z107 wykonano u ok. 3,2 tys. pacjentów), danymi sprzedażowymi URPL (udziały w rynku na poziomie), a także z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa to ok. 1,5-2 tys. pacjentów. Według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych BCG wynosi od 3733 do 3788 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Biorąc jednak pod uwagę strukturę aktualnej praktyki i możliwość jej zmian w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BCG-medac, oszacowanie to trzeba uznać za mniej prawdopodobne, niż scenariusz maksymalny analizy.

Kolejna niepewność dotyczy założenia dotyczącego sposobu refundacji wnioskowanej technologii, który wskazuje na jednoczesne realizowanie dwóch świadczeń w podobnym zakresie (wyłącznie podania szczepionki BCG zakupionej w aptece oraz podania, jak i zakupu szczepionki BCG przez świadczeniodawcę), a co za tym idzie podwójne finansowanie procedury podania leku. Tak jak wskazano w ocenie analizy ekonomicznej nie ma obecnie świadczenia w ramach AOS, które umożliwiłoby chorym bezpłatne podanie zakupionego w aptece leku. Analiza zakłada utworzenie takiego świadczenia. Trudno jednak ocenić, czy przedstawione rozwiązanie systemowe byłoby ekonomicznie uzasadnione. Podnoszonym przez ekspertów klinicznych problemem z realizacją aktualnie finansowanego świadczenia podania szczepionki BCG jest jego mała dostępność, na co przede wszystkim wpływają limity określone przez NFZ. Niemniej jednak, należy mieć na uwadze, że proponowana przez wnioskodawcę cena szczepionki BCG-medac jest znacznie wyższa niż innych konkurencyjnych produktów. W związku z tym objęcie go refundacją w proponowanym zakresie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w zakresie ok. 10-20 mln zł rocznie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem BCG-medac w ramach wykazu stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. W analizie uwzględniono Herceptin (Trastuzumabum).

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (3 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 33. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok	III rok
Razem wyniki inkrementalne BIA	21 466 134 zł	18 303 521 zł	16 756 398 zł
Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanego rozwiązania	69 755 464 zł	69 755 464 zł	69 946 575 zł
Razem	-48 289 330 zł	-51 451 944 zł	-53 190 177 zł

W AR wnioskodawcy oszacowano, że w wyniku redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu bioodpowiedników, roczne oszczędności dla NFZ wyniosą: ok. 70 mln zł. Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu BCG-medac mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to ok. 48,3 mln zł w 1. roku, 51,5 mln zł w 2. roku oraz 53,2 mln zł w 3. roku.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku BCG-medac finansowanego w ramach wykazu A1, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. Brak jest jednak rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną wprowadzone na rynek w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla wymienionego w AR preparatu upłynął już w 2014 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionek BCG we wskazaniu immunoterapia pęcherza moczowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.05.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego BCG, BCG-medac. W wyniku wyszukiwania odnaleziono wyłącznie rekomendacje francuskiego HAS, które odnosiły się pozytywnie do kontynuacji refundacji szczepionek BCG w raku pęcherza moczowego. Jednocześnie zaznaczono w odniesieniu do produktu BCG-medac, że nie zapewnia on żadnych dodatkowych korzyści względem już dostępnych opcji leczniczych.

Odnaleziono także informację, że PHARMAC zamieścił szczepionkę BCG na liście refundowanych produktów we wskazaniu rak pęcherza moczowego.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki BCG w raku pęcherza moczowego

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
Francja	HAS 2015	Pozytywna	Szczepionka BCG-medac Produkt ten nie zapewnia dodatkowych korzyści względem szczepionek aktualnie zarejestrowanych. Proponowany poziom refundacji: 100%
	HAS 2006; 2010	Pozytywna	Szczepionka Immucyst 81 mg Rekomendacja pozytywna odnośnie kontynuacji refundacji we wskazaniu zgodnym z ChPL (leczenie nowotworu pęcherza moczowego). Proponowany poziom refundacji: 100%

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak	brak
Belgia	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	brak	brak
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak	brak
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak	brak
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	99,90%	brak	brak
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

*Pogrubieniem zaznaczono kraje o zbliżonym poziomie do Polski PKB per capita⁴.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę BCG-medac, opakowanie fiołka z proszkiem + system do odtwarzania i podawania z rozpuszczalnikiem po 50 ml, jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w dwóch krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Słowacja oraz Węgry). Dodatkowo wskazano 3 kraje z poziomem refundacji 0%, co w opinii analityków Agencji może oznaczać jedynie dostępność leku na rynku, jednak bez finansowania przez płatnika publicznego. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane ograniczenia refundacji oraz



⁴ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>) za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 36. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	Szczepionka BCG powinna być finansowana ze środków publicznych co pozwoli na zwiększenie immunoterapii dopęcherzowej nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego (TCC). Zastosowanie pozwoli na zmniejszenie ryzyka nawrotu, a może nawet progresji raka. Zmniejszy liczbę zabiegów operacyjnych i ogólnie koszty związane z leczeniem raka.	Brak	Terapia BCG pozwoli na kompleksowe leczenie raka pęcherza moczowego (chirurgia TURBT + immunoterapia). Biorąc pod uwagę, że 70% raków to raki nieinwazyjne leczenie BCG jest adresowane do dużego odsetka pacjentów tej grupy.
	BCG stanowi zasadniczy sposób leczenia wybranych chorych na raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej.	Brak	Podstawowym wskazaniem do BCG jest rak nienaciekający błony mięśniowej pęcherza moczowego dużego ryzyka. Wielkość refundacji powinna być jednakowa niezależnie od formuły BCG.
Dr hab. n. med. Artur Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Warszawa	Prosta w stosowaniu i skuteczna metoda immunoterapii nieswoistej podawanej dopęcherzowo w postaci cotygodniowych wlewk: w fazie indukcji przez 6 tyg.; w fazie przypominającej – kolejne 6 tyg.; a następnie co miesiąc przez ok. 6 m-cy. Udokumentowana skuteczność kliniczna (EBM: LE:1A) w redukowaniu ryzyka nawrotów i ryzyka progresji raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza moczowego. Metoda od wielu lat stosowana powszechnie na całym świecie, w tym również w Polsce. BCG-medac to forma wlewki BCG o najwyższych walorach użytkowych zabezpieczająca chorego oraz personel medyczny przed kontaktem z prątkami; wygodna w stosowaniu i gotowa do utylizacji po użyciu. BCG-medac to standard leczenia wlewkami BCG w Europie	Brak	Zasadnicza zaleta BCG terapii to możliwość uniknięcia radykalnego wycięcia pęcherza moczowego ze wszystkimi tegoż wycięcia konsekwencjami u ponad połowy chorych, u których stwierdzono raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka (cT1mG3 [HG]; CIS), a którzy odpowiedzieli na kurs indukujący BCG w postaci 6-ciu cotygodniowych wlewk dopęcherzowych. W razie braku odpowiedzi klinicznej określanej obecnością komórek nowotworowych podczas kontrolnej cystoskopii z biopsją wykonywanej po upływie 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia (BCG <i>non responders</i>), istnieją wskazania do podjęcia inwalidyzującego chirurgicznego leczenia radykalnego. W razie złej tolerancji leczenia (objawy miejscowe i/lub ogólne) leczenie wlewkami BCG przerywa się. Chory zgłasza się do poradni urologicznej, gdzie ma podawany roztwór ok. 50 ml przez cienki cewnik wprowadzony do pęcherza moczowego. Po ok. 60 minutach płyn powraca do zbiornika, cewnik zostaje usunięty, a płyn wraz z osprzętem jednorazowego użycia poddany utylizacji zgodnie z obowiązującymi zasadami.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2017 r., znak PLR.4600.154.2017.3.MS (data wpływu do AOTMiT 20.03.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: BCG medac, prątki BCG do immunoterapii, we wskazaniu: leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Jest 3 lub 4 (w zależności od źródła) najczęstszym nowotworem u mężczyzn. Do głównych czynników ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego zalicza się palenie tytoniu. Podstawowe objawy obejmują krwiomocz oraz niedrożność ze współistniejącym bólem. Powierzchnowy rak pęcherza rzadko jest śmiertelny. Rak *in situ* jest nieinwazyjny, lecz wysoce złośliwy i często nawracający. Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. W przypadku guzów w stopniu T1 dodatkowo przeprowadza się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii dopęcherzowej (mitomycyna, antracykliny) lub immunoterapii dopęcherzowej (wlewki szczepionki BCG).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego BCG-medac (szczep BCG-RIVM) we wnioskowanym wskazaniu wymienił inne szczepy BCG oraz brak leczenia. Jako dodatkowy komparator uznał terapię BCG ograniczoną wyłącznie do leczenia indukcyjnego. Analitycy Agencji uznali ten wybór za częściowo zasadny zważając na problem decyzyjny analizowanego zlecenia, tj. zmianę sposobu finansowania terapii BCG-medac z refundacji w ramach świadczenia AOS na refundację otwartą. Za najbardziej zasadne porównanie uznano przedstawienie analiz względem innych szczepów aktualnie stosowanych i refundowanych w ramach procedury AOS (OncoTICE oraz Onko BCG odpowiednio zawierające szczepy Tice oraz Moreau).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna przedłożona przez wnioskodawcę opiera się na 16 opracowaniach wtórnych oraz 31 badaniach pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BCG-RIVM, z czego w niniejszym opracowaniu postanowiono uwzględnić tylko te badania, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: *Witjes 1992*, *Farah 2014* oraz *Lamm 1992*. Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność immunoterapii BCG po wcześniejszym przeprowadzeniu zabiegu TURBT, niezależnie od stosowanego szczepu bakterii. W badaniu *Witjes 1992* w populacji z rakiem brodawkowatym ogółem szczep BCG-RIVM był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż szczep BCG-Tice w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (RR=0,72; 95% CI: 0,57; 0,90), jednak w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji lub choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Jednocześnie w tym samym badaniu w populacji chorych z rakiem *in situ* w 45-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano więcej zgonów w grupie BCG-RIVM (20%) względem grupy BCG-Tice (9%). Dla okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy zastosowanie szczepu BCG-RIVM w porównaniu do BCG-Tice skutkowało mniejszym odsetkiem chorych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie, jednak w dłuższym okresie obserwacji (45 m-cy) odsetek ten był wyższy. W badaniu *Farah 2014* w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4 lata odnotowano 2 zgony (3%) spośród 60 pacjentów poddanych obserwacji, natomiast u 55 pacjentów (92%) nie doszło do progresji choroby. Cystektomia została przeprowadzona u 7-miu pacjentów. W chwili obecnej nie ma dowodów na przewagę któregoś z dostępnych szczepów BCG, brak jest badań typu *head-to-head* oraz standaryzacji kultur bakteryjnych. Należy jednak zwrócić uwagę, iż różne szczepy charakteryzują się różną toksycznością. Nie odnaleziono również badań, które oceniałyby wnioskowaną technologię względem wybranego komparatora (inny szczep BCG) stosowanej w ramach indukcji + terapii podtrzymującej, co byłoby zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Należy także zwrócić uwagę, iż odnaleziono jedynie porównanie BCG-RIVM względem BCG-Tice, a zgodnie z danymi URPL, najczęściej stosowanym szczepem w Polsce, tuż po BCG-RIVM, jest szczep BCG-Moreau.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu *Witjes 1992* istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej zaobserwowano dla występowania objawów grypopodobnych (w grupie BCG-RIVM 2,7% i w grupie BCG-Tice 7,9%), jednak wynik ten znajdował się na granicy istotności statystycznej. W grupach BCG-RIVM oraz BCG-Tice najczęściej występowały chemiczne zapalenie pęcherza, bakteryjne zapalenie pęcherza oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane, takie jak krwimocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza. W badaniu *Lamm 1992* oceniano profil bezpieczeństwa kilku szczepów bakterii BCG. Wśród wszystkich pacjentów gorączka występowała najczęściej (2,9%), z czego najwięcej zdarzeń odnotowano u pacjentów, u których zastosowano szczepki Tice, Connaught oraz Armand Frappier. Powyższa ocena profilu bezpieczeństwa jest zgodna z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii BCG-medac w wykazie leków refundowanych dostępnych na receptę z aktualną praktyką podawania szczepionki BCG, rozliczaną w ramach AOS Z107. Przyjęcie takiej strategii analitycznej uznano za najwłaściwsze w przedmiotowym wskazaniu (wnioskodawca przedstawił ponadto dwa warianty analizy efektywności kosztów), z uwagi na brak różnic w skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania obydwu interwencji.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności modelu wykazała, że uwzględniona do obliczeń cena zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac nie jest zgodna z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym.

W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, obejmujące korektę ceny leku (cena z wniosku [redacted]), które wykazały, że BCG-medac w ramach wykazu leków dostępnych na receptę w miejsce stosowania BCG w ramach świadczenia Z107 jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy. Różnica ta jest wyższa niż oszacowana w modelu wnioskodawcy i wynosi [redacted].

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej, wykazując, że stosowanie wnioskowanej technologii (BCG-medac w wykazie) jest droższe od stosowania immunoterapii BCG w ramach AOS Z107.

W związku z brakiem różnic w zakresie skuteczności porównywanych interwencji tj. BCG-medac w wykazie vs. BCG w ramach świadczenia Z107, w opinii analityków Agencji spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego BCG-medac, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi 228,89 zł, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Główne ograniczenia analizy dotyczą przede wszystkim uwzględnienia niezgodnej z wnioskowaną ceną leku, przyjęcia niedoszacowanego kosztu podania szczepionki w ramach AOS, a także niejasności związanych z zasadnością przyjęcia wnioskowanego sposobu finansowania produktu leczniczego BCG-medac.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego przyjmując trzyletni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac na zaproponowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 11,0 mln zł w I roku, ok. 10,4 mln zł w II roku oraz ok. 10,5 mln zł w III roku. Należy jednak podkreślić, że powyższe obliczenia dotyczą niezgodnej z wnioskowaną ceną leku, a także niepewnych założeń dotyczących kosztu podania leku. W związku z tym na podstawie oszacowań własnych analityków Agencji można z większym prawdopodobieństwem stwierdzić, że wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie ok. 14,5 mln zł, ok. 14,2 mln zł oraz ok. 14,6 mln zł odpowiednio w kolejnych latach refundacji produktu leczniczego BCG-medac.

Według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych BCG wyniesie od 3733 do 3788 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Weryfikacja oraz porównanie tych oszacowań do danych uzyskanych z NFZ oraz URPL pozwala przypuszczać, że realnie populacja docelowa będzie bliższa oszacowaniom przedstawionym w wariancie maksymalnym analizy.

Wątpliwości mogą budzić również zaproponowane przez wnioskodawcę założenia dotyczące sposobu refundacji BCG-medac. Model BIA wskazuje, iż w scenariuszu nowym immunoterapia BCG poza refundacją apteczną ma być nadal finansowana w ramach świadczenia Z107. Oznacza to jednoczesną realizację dwóch świadczeń w podobnym zakresie, a tym samym podwójne finansowanie procedury podania leku. Trudno ocenić, czy przedstawione rozwiązanie systemowe byłoby ekonomicznie uzasadnione. Eksperti kliniczni wskazują jednakże na problemy z realizacją aktualnie finansowanego świadczenia tj. podania szczepionki BCG ze względu na jego niską dostępność, na co przede wszystkim wpływają limity określone przez NFZ. Niemniej, należy mieć na uwadze, że proponowana przez wnioskodawcę cena szczepionki BCG-medac jest znacznie wyższa niż innych konkurencyjnych produktów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje francuskiego HAS, które odnosiły się pozytywnie do kontynuacji refundacji szczepionek BCG w raku pęcherza moczowego. Jednocześnie zaznaczono w nich w odniesieniu do produktu BCG-medac, że nie zapewnia on żadnych dodatkowych korzyści względem już dostępnych opcji leczniczych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Akaza 1995 Akaza H, Hinotsu S, Aso Y i wsp. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer*. 1995 Jan 15; 75(2): 552-559.
- Bachir 2014 Bachir BG, Dragomir A, Aprikian AG, Tanguay S, Fairey A, Kulkarni GS, Breau RH, Black PC, Kassouf W. Contemporary cost-effectiveness analysis comparing sequential bacillus Calmette-Guérin and electromotive mitomycin versus bacillus Calmette-Guérin alone for patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2014 Aug 15;120(16):2424-31.
- Badalament 1987 Badalament RA, Herr HW, Wong GY i wsp. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1987 Mar; 5(3): 441-449.
- Cho 2012 Cho IC, Kim EK, Joung JY i wsp. Adjuvant intravesical instillation for primary T1G3 bladder cancer: BCG versus MMC in Korea. *Anticancer Research* 2012 32: 4: 1493-1498.
- D'Ancona 1991 D'Ancona CA, Netto Júnior NR, Claro JA i wsp. Oral or intravesical bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. *J Urol*. 1991 Mar; 145(3): 498-501.
- DeBruyne 1985 DeBruyne FM, van der Meijden AP, Schreinemachers LM i wsp. Intravesical and intradermal BCG-RIVM application: a toxicity study. *Prog Clin Biol Res*. 1985; 185B: 151-159.
- DeBruyne 1988 DeBruyne FM, van der Meijden AP, Geboers AD i wsp. BCG (RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. First results of randomized prospective trial. *Urology*. 1988; 31(3 Suppl): 20-25.
- Farah 2014 Farah NB, Ghanem R, Amr M. Treatment efficacy and tolerability of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG)-RIVM strain: induction and maintenance protocol in high grade and recurrent low grade non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BMC Urol*. 2014 Jan 27; 14: 11.
- Friedrich 2007 Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H i wsp. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*. 2007; 52(4): 1123-1129.
- Gan 2013 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.
- Gontero 2010 Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU i wsp. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2010 Mar; 57(3): 410-429.
- Gruenwald 1997 Gruenwald IE, Stein A, Rashcovitsky R i wsp. A 12 versus 6-week course of bacillus Calmette-Guérin prophylaxis for the treatment of high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 1997 Feb; 157(2): 487-491.
- Han 2006 Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006 Jun; 67(6): 1216-1223.
- Hinotsu 2011 Hinotsu S, Akaza H, Naito S i wsp. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011 Jul; 108(2): 187-195.
- Huang 2000 Huang TC. Management of complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in the treatment of bladder cancer. *Ann Pharmacother*. 2000 Apr; 34(4): 529-532.
- Hudson 1987 Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP i wsp. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1987 Aug; 138(2): 295-298.
- Ibrahiem 1988 Ibrahiem EH, Ghoneim MA, Nigam V i wsp. Prophylactic maltose tetrapalmitate and bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of recurrent superficial bladder tumors: preliminary report. *J Urol*. 1988 Sep; 140(3): 498-500.
- Koga 2010 Koga H, Ozono S, Tsushima T i wsp; BCG Tokyo Strain Study Group. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol*. 2010 Sep; 17(9): 759-766.
- Koya 2006 Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol*. 2006 Jun; 175(6): 2004-2010.

- Krege 1996 Krege S, Giani G, Meyer R i wsp. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *Participating Clinics. J Urol.* 1996 Sep; 156(3): 962-966.
- Kulkarni 2009 Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Bayoumi AM. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer.* 2009 Dec 1;115(23):5450-9. doi: 10.1002/cncr.24634.
- Lamm 1980 Lamm DL, Thor DE, Harris SC i wsp. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980 Jul; 124(1): 38-40.
- Lamm 1992 Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A i wsp. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3): 596-600.
- Lamm 2000 Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD i wsp. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr; 163(4): 1124-1129.
- Martínez-Piñero 2015 Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM i wsp. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015 Aug; 68(2): 256-262.
- Melekos 1990 Melekos MD. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin prophylactic treatment for superficial bladder tumors: results of a controlled prospective study. *Urol Int.* 1990; 45(3): 137-141.
- Melekos 1993 Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol.* 1993 Apr; 149(4): 744-748.
- Oddens 2013 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.
- Pagano 1991 Pagano F, Bassi P, Milani C i wsp. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol.* 1991 Jul; 146(1): 32-35.
- Palou 2001 Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F i wsp. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol.* 2001 May; 165(5): 1488-1491.
- Pan 2014 Pan J, Liu M, Zhou X. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer? An update and cumulative meta-analysis. *Front Med.* 2014 Jun; 8(2): 241-249.
- Patel 2015 Patel SG, Cohen A, Weiner AB i wsp. Intravesical therapy for bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Apr; 16(6): 889-901.
- Pinsky 1985 Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D i wsp. Intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial. *Cancer Treat Rep.* 1985 Jan; 69(1): 47-53.
- Schreinemachers 1988 Schreinemachers LM, van der Meijden AP, Wagenaar J i wsp. Intravesical and intradermal Bacillus Calmette-Guérin application. A phase I study to the toxicity of a Dutch Bacillus Calmette-Guérin preparation in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1988; 14(1): 15-21.
- Shelley 2010 Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev.* 2010 May; 36(3):195-205.
- Ströck 2011 Ströck V, Dotevall L, Sandberg T i wsp. Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int.* 2011 May; 107(10): 1592-1597.
- Sylvester 2002 Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 Nov; 168(5): 1964-1970.
- Tinazzi 2006 Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S i wsp. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2006 Apr; 26(6): 481-488.
- Uchida 2007 Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. *Urology.* 2007 Feb;69(2):275-9.

Weizer 2011 Weizer AZ, Tallman C, Montgomery JS. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2011 Feb; 29(1): 59-71.

Witjes 1992 Witjes WP, van der Meijden PM, Roos EP i wsp. BCG-RIVM versus BCG-Tice versus mitomycin-C in superficial bladder cancer. Rationale, design, and interim analysis of the trial of the South-East Cooperative Urological Group, The Netherlands. *Prog Clin Biol Res.* 1992; 378: 59-67.

Witjes 1993 Witjes JA, Franssen MP, van der Meijden AP i wsp. Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. Long-term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int.* 1993;51(2):67-72.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2013 Alberta Health Services. Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. October 2013.

AUA 2016 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.

AURO 2010 Puppo P. et al., New Italian guidelines on bladder cancer, based on the World Health Organization 2004 classification, *BJUI International*, 106, 168 – 179, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09324.x

BUG-BAUS-ABC 2013 Multi-disciplinary Team (MDT) Guidance for Managing Bladder Cancer. 2nd Edition (January 2013). BUG-BAUS-ABC.

CUA 2015 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.

EAU 2017 Babjuk M, Böhle A, Burger M i wsp. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2016. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>; 15.05.2017 r.

ESMO 2014 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.

HAS 2010, 2015 Commission de la Transparence. Avis. 23 septembre 2015. BCG-MEDAC, poudre et solvant pour suspension pour administration intravésicale

Commission de la Transparence. Avis. 6 octobre 2010. IMMUCYST 81 mg, poudre pour suspension intravésicale B/1 (CIP: 492 524-9)

NCCN 2017 National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, version 3.2017 – May 8.2017

NICE 2015 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>; 15.05.2017 r.

NIH 2016 National Cancer Institute (NCI). http://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#link/323_toc; 15.05.2017 r.

PTOK 2013 Stelmach A, Potemski P, Borówka A i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.

PTU 2013 Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS). Polskie Towarzystwo Urologiczne 2013.

RACGP 2011 Arianayagam R, Arianayagam M, Rashid P. Bladder cancer. Current management. *Australian Family Physician* Vol. 40, No. 4, April 2011: 209-213.

Pozostałe publikacje

ChPL BCG-medac Charakterystyka Produktu Leczniczego BCG-medac (10.2014)

Maranda 2010 Maranda R, Terapia BCG jako leczenie uzupełniające w leczeniu chorych na raka pęcherza moczowego, *Przegląd Urologiczny* 2010/5 (63)

Merc Manual Beers MH, Portes RS, Jones TV i wsp. (red), The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii, wydanie trzecie polskie, ELSVIER Urban & Partner Wrocław 2008, ISBN 0911910-18-2

Szczeklik 2015 Interna Szczeklika 2015, Medycyna praktyczna Kraków 2015, pod red. P. Gajewskiego

Urologia PZWL Borkowski A (red.), Urologia podręcznik dla studentów medycyny, wydanie II unowocześnione, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, ISBN 978-83-200-3758-6

14. Załączniki

Raporty HTA wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku BCG medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku BCG medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku BCG medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku BCG medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████, Kraków, 2017 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku BCG medac (prątki BCG do immunoterapii) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, ██████████ Kraków, 2017 r.
- Zał. 6. Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowany w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Uzupełnienie do raportu HTA, Kraków, kwiecień 2017 r.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- Nie podano informacji o konfliktach interesów ekspertów biorących udział w przygotowaniu analiz oraz autorów rekomendacji klinicznych opisanych w analizie problemu decyzyjnego.

Analiza problemu decyzyjnego:

- W opisie zaleceń praktyki klinicznej pominięto niektóre wytyczne kliniczne, tj. NCCN 2017 oraz AURO 2010.

Analiza kliniczna:

- Selekcji badań nie dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia na podstawie PICOS, tj. do analizy klinicznej włączano badania niespełniające kryteriów selekcji pod względem ocenianej interwencji oraz komparatora;
- Nie przedstawiono działań i zdarzeń niepożądanych interwencji i/lub rozróżnienia jednych od drugich (w ocenie profilu bezpieczeństwa stosowano zwrot „działania/zdarzenia niepożądane” bez ich wyszczególnienia).

Analiza ekonomiczna:

- Założenia modelu nie są dobrze uzasadnione (m.in. nieadekwatne uzasadnienie przyjęcia założenia, iż podanie szczepionki BCG to koszt 60 zł).

Analiza wpływu na budżet:

- Założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” i „scenariusza nowego” nie zostały opisane i uzasadnione (brak precyzyjnych opisów w scenariuszu nowym, m.in. niejasne jest, jakie założenia przyjęto odnośnie procedur podania BCG w ramach AOS – podwójne finansowanie);
- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywistym wydatkom ponoszonym przez płatnika publicznego (m.in. przyjęta cena zbytu netto niezgodna z wnioskowaną, niepewność założeń związana z wyceną procedury podania leku).