



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza
moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem
fotoczułacza (TURBT-PDD)**
Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.6.2018

Data ukończenia: 22.08.2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Ipsen Pharma reprezentowany przez IPSEN Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ipsen Pharma reprezentowany przez IPSEN Poland Sp. z o.o. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ipsen Pharma reprezentowany przez IPSEN Poland Sp. z o.o.).

Dane określone **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 2016, poz. 1764 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 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
5-ALA	kwask 5-aminolewulinowy (ang. 5-Aminolevulinic acid)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
AKL	analiza kliniczna wnioskodawcy
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. American Urological Association)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BC	rak pęcherza moczowego (ang. bladder cancer)
BCG	szczepionka do immunoterapii (łac. Bacillus Calmette-Guérin)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
BLC	cystoskopia w świetle niebieskim (ang. Blue Light Cystoscopy)
BTA	antygen powiązany z nowotworem pęcherza moczowego (ang. Bladder Tumor Antigen)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Zdrowiu (ang. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)
CEN	procedura scentralizowana
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CIS	rak w miejscu (łac. carcinoma in situ)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. Deterministic Sensitivity Analysis)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. European Association of Urology)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GQ-PDDTURBT	dobrej jakości TURBT z diagnostyką fotodynamiczną (ang. Good-Quality Photodynamic Diagnosis-assisted TURBT)
GQ-WLTURBT	dobrej jakości TURBT w świetle białym (ang. Good-Quality White Light-assisted TURBT)
HAL	heksyl aminolewulinianu (ang. hexyl-aminolevulinate)
HAS	Władze Zajmujące się Zdrowiem (fr. Haute Autorité de Santé)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja Dziesiąta
ICUD-EAU	Międzynarodowa Konsultacja w Chorobach Urologicznych (ang. International Consultation on Urological Diseases)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Incremental-Cost-Utility Ratio)

ISUP	klasyfikacja Międzynarodowego Towarzystwa Urologów
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. Life Years)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. Muscle-Invasive Bladder Cancer)
MRP	procedura wzajemnego uznania (ang. Mutual Recognition Procedure)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBI	obrazowanie wąską wiązką światła (ang. Narrow Band Imaging)
NCCN	Krajowa Kompleksowa Sieć Raka (ang. National Comprehensive Cancer Network)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. National Health Service)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
NMIBC	rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej (ang. Non-Muscle Invasive Bladder Cancer)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. Numer Needed to Treat)
NPV	wartość predykcyjna ujemna (ang. Negative Predictive Value)
PDD	diagnostyka fotodynamiczna (ang. Photodynamic Diagnosis)
PO	poziom odpłatności
PPV	wartość predykcyjna dodatnia (ang. Positive Predictive Value)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PUNLMP	nowotwór przejściowonabłonkowy o małym potencjale złośliwości (ang. Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential)
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość życia (ang. Quality-Adjusted Life Year Gained)
RC	radykałna cystektomia (ang. radical cystectomy)
RCT	badanie z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trials)
re-TURBT	powtórny zabieg TURBT
Rozporządzenie MZ ws. Raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
RPM	rak pęcherza moczowego
RR	ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. Relative Risk Ratio)
RRFC	częstość nawrotów po pierwszej cystoskopii kontrolnej (ang. Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy)

SAEs	ciężkie i poważne działania niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
SUO	Towarzystwo Onkologii Urologicznej (ang. Society of Urologic Oncology)
TAUS	badanie USG przezpowłokowe (ang. Transabdominal Ultrasound)
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 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.)
TNM	Klasyfikacja TNM (Tumor, Nodes, Metastases); klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu
TURBT	elektroresekcja guza pęcherza moczowego (ang. Transurethral Resection of Bladder Tumor)
TURBT-PDD	elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (ang. Transurethral Resection of Bladder Tumor-Photo Dynamic Diagnosis)
UNLMP	nowotwór urotelialny o niskim potencjalne zezłośliwienia
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 2011 r., poz. 696 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLC	cystoskopia w świetle białym (ang. White Light Cystoscopy)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WL-TURBT	cystoskopia w świetle białym przeprowadzana metodą TURBT (ang. White Light Cystoscopy-Transurethral Resection of Bladder Tumor)
WLR	wykaz leków refundowanych
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	8
2. Streszczenie raportu	9
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Problem decyzyjny	19
4.1. Problem zdrowotny.....	19
4.2. Oceniana technologia medyczna	25
4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	25
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	27
4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	28
4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	29
4.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	29
4.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli	30
4.2.3.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego.....	31
4.2.3.5. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.....	31
4.2.3.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej.....	32
4.2.3.7. Technologie alternatywne	32
4.3. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	33
4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
4.3.2. Rekomendacje i wytyczne refundacyjne.....	37
4.3.3. Przegląd rozwiązań międzynarodowych.....	39
4.4. Alternatywne technologie medyczne.....	40
4.4.1. Opis wybranych technologii alternatywnych	40
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	41
5.1. Opis metodyki.....	41
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	41
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	41
5.3. Wyniki.....	52
5.3.1. Przeglądy systematyczne	52
5.3.2. Badania pierwotne	54
5.3.2.1. Analiza skuteczności.....	54
5.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa.....	58
5.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	59
5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
5.5. Ograniczenia	62
6. Analiza ekonomiczna	63
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	63
6.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	64
6.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
6.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	70
6.5. Wyniki analizy ekonomicznej	71

6.5.1.	Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
6.5.2.	Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
6.5.3.	Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
6.6.	Obliczenia własne Agencji	72
6.7.	Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	74
7.	Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	75
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	75
7.2.	Opinia Prezesa NFZ.....	75
7.3.	Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ	76
7.4.	Analiza realizacji świadczeń.....	76
7.5.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji.....	81
8.	Ocena proponowanego sposobu finansowania	86
9.	Piśmiennictwo	87
10.	Załączniki.....	89
10.1.	Strategie wyszukiwania publikacji	89
10.2.	Diagram selekcji badań	92
10.3.	Publikacje wykluczone	92

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

09.02.2018, PLG.50.27.2017.KoM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych dnia 5 lutego 2018 r. pismem znak: PLG.50.27.2017. KoM Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. Wraz z zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ) w przedmiotowej sprawie. Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 180 dni od daty otrzymania zlecenia.

Pismem z dnia 26.07.2018 r. znak WS.430.6.JG Agencja zaproponowała nowy termin oceny przedmiotowego zlecenia: 31.08.2018 r. z jednoczesną zmianą harmonogramu realizacji wybranych pozostałych zleceń. Pismem z dnia 07.08.2018 r. znak PLG.50.27.2017.KoM MZ zaakceptowało propozycję zmiany terminu.

Agencja, działając na podstawie art. 31 c ust. 3 pkt. 2, wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz o przekazanie innych danych na potrzeby realizacji zlecenia.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie, w tym do konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt. 1.

Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego (RPM) jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób w wieku starszym, zwłaszcza pomiędzy 60 a 80 rokiem życia. W Polsce jest to czwarty (po raku płuc, stercza i jelita grubego) co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn i trzynasty u kobiet. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku, zachorowalność na RPM stwierdzono u 5276 mężczyzn i 1622 kobiet. Zachorowalność na RPM w Polsce ma tendencje wzrostową i należy do jednej z najwyższych w Europie i krajów UE. Większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego, szacuje się natomiast, że około 15% - 25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza i wymaga pilnego, agresywnego leczenia operacyjnego – usunięcia radykalnego pęcherza. Żeby poprawić wyniki leczenia RPM w Polsce należy usprawnić wczesne wykrywanie RPM i wdrożyć metody poprawiające wczesne wykrycie groźnych, śmiertelnych postaci raka pęcherza, oraz poprawić monitorowanie wykrytych już nienaciekających postaci celem wcześniejszego wykrycia nawrotu i progresji zaawansowanych form klinicznych tego nowotworu.

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

Standardowo cystoskopia oraz zabieg TURBT przeprowadzane są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedur w świetle białym są cystoskopia lub TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Procedura fotodynamiczna oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotouczulającego. Dzięki temu możliwe jest dokładniejsze i bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych.

Wytyczne kliniczne

Wytyczne kliniczne (NCCN 2017, AUA/SUO 2016, EAU 2015, Daneshmand 2014, ESMO – Bellmunt 2014, International Consultation on Urological Diseases 2012, Świat, PTOK/PUO 2013, PTU 2013), a także wytyczne refundacyjne (NICE 2015, HAS 2018) podkreślają, iż metoda TURBT-PDD jest wskazana jako metoda leczniczo-diagnostyczna u osób z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego. Przedstawione rekomendacje mogą wpłynąć na poprawę dokładności diagnostycznej cystoskopii, co w efekcie może wpłynąć na mniejszą liczbę nawrotów choroby, a przez to na mniejszą liczbę zabiegów wykonywanych metodą TURBT. Powyższe rekomendacje mogą wiązać się ze wzrostem kosztów spowodowanych zwiększeniem stosowanych zabiegów przy użyciu metody PDD, czy też kosztów związanych z większą liczbą biopsji. Z drugiej strony lepsza diagnostyka i zmniejszenie liczby nowotworów i guzów resztkowych potencjalnie wiąże się z oszczędnościami.

Odnaleziono badania pierwotne i wtórne (Bach 2017, Gallagher 2017, Lacetera 2017, Mariappan 2015), a także 1 przegląd systematyczny (Gakis 2016) podkreślają zasadność stosowania metody TURBT-PDD. Włączone badania różnią się w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia populacji zakwalifikowanej do badania. Nie odnaleziono danych sugerujących ujemny lub zerowy wpływ metody TURBT-PDD na oceniane punkty końcowe. Przegląd systematyczny dowodzi skuteczności wnioskowanej interwencji w zakresie prognostycznej korzyści u pacjentów z NMIBC w zakresie progresji, co może przekładać się na poprawę wskaźników epidemiologicznych w dłuższej perspektywie czasowej.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z przekazaną wraz ze zleceniem Kartą Problemu Zdrowotnego: „Technologią potencjalnie alternatywną dla poprawy wykrywania i leczenia ukrytych, niewidzialnych, ale groźnych i agresywnych postaci nienaciekającego RPM może być cystoskopia z zastosowaniem specjalnych instrumentów (źródeł światła i optyki) umożliwiających oglądanie zmian w pęcherzu przy pomocy innej długości światła, tzw. wąską wiązką. Metoda ta – Narrow Band Imaging (NBI) jest bardzo kosztowna ze względu na konieczność zakupu tej niezwykle drogiej aparatury dla przeprowadzania tych zabiegów. Nie rozstrzyga to jednak obecności raka śródnałonkowego.”

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została opracowana w oparciu o raport Agencji nr: AOTM-OT-4351-10/2015 pn.: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna”.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne niższe ryzyko nawrotu choroby dla większości ocenianych okresów obserwacji, tj. 3–4 m-ce (RR: 0,74 [95%CI: 0,61; 0,91]), 6 m-cy (RR: 0,82 [95%CI: 0,68; 0,97]), 9 m-cy (RR: 0,79 [95%CI: 0,68; 0,92]), 12 m-cy (RR: 0,70 [95%CI: 0,55; 0,89]), 2 lata (RR: 0,68 [95%CI: 0,50; 0,91]) i 3 lata (RR: 0,76 [95%CI: 0,62; 0,94]). Różnica dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 4 lat nie osiągnęła istotności statystycznej (RR: 0,82 [95%CI: 0,63; 1,06]).

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej nie wykazały statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do progresji choroby po 12 m-cach (RR: 0,53 [95%CI: 0,16; 1,78]) ani progresji choroby powyżej 12 m-cy - metaanaliza obejmowała wyniki dotyczące progresji po 9, 12 i powyżej 12 m-cy (RR: 0,57 [95%CI: 0,26; 1,26]). Również w badaniach pierwotnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia zgonu w ciągu 9-12 miesięcy obserwacji (RR: 2,51 [95%CI: 1,04; 6,09]). Wg AKL wnioskodawcy w żadnym przypadku nie stwierdzono ich związku z otrzymaną terapią.

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

Swoistość PDD odnosząca się od odsetka pacjentów była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla WLD w odniesieniu do wszystkich zmian nowotworowych i wynosiła w obu przypadkach 69% (wyniki dotyczące swoistości zamieszczone były jedynie w badaniach jednoramiennych).

W badaniu obserwacyjnym Palou 2015 analiza z poziomu biopsji dla porównania PDD vs WLD wykazała wyższą całkowitą czułość diagnostyczną (93,2% vs 76,5%, $p < 0,001$), ale mniejszą swoistość PDD (74,1% vs 87,3%,

$p < 0,001$). Analiza z poziomu pacjenta nie wykazała różnic w czułości (95,0% vs 94,5%). W badaniu zwrócono uwagę na duże rozbieżności wyników otrzymanych w poszczególnych ośrodkach.

Wyniki metaanalizy badań RCT przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia w ciągu 9-12 miesięcy obserwacji zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR: 25,35 [95%CI: 4,83; 132,98]), nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analiza działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w badaniach RCT. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych (Stenzl 2010: 132/421 (31%) vs 122/381 (32%), RR: 0,98 [95%CI: 0,80; 1,20]) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Stenzl 2010: 50/421 (12%) vs 44/381 (12%), RR: 1,03 [0,70; 1,50]).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W niniejszym opracowaniu wykorzystano analizę opracowaną w oparciu o raport Agencji nr: AOTM-OT-4351-10/2015 pn.: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna". Analiza ekonomiczna została wykonana przez firmę zewnętrzną, zaś analitycy AOTMiT dokonali walidacji wewnętrznej oraz własnych obliczeń na podstawie dołączonych modeli.

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była ocena opłacalności jednorazowego zastosowania procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem (Hexvix) w terapii uzupełniającej zabieg TURBT w porównaniu do zabiegu TURBT w świetle białym w populacji przedstawionej w projekcie programu lekowego. W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów, którą wykonano z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym (3-miesięczna długość cyklu). Przedstawiony model składał się z dwóch części: drzewa decyzyjnego, które służyło do ustalenia początkowego rozkładu kohorty oraz z modelu Markowa, w którym uwzględniono 21 stanów, do których pacjenci trafiali w zależności od wystąpienia wcześniejszych przerzutów, ryzyka nawrotu, wyników testów diagnostycznych oraz testów w okresie obserwacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na kosztową-efektywność ocenianej technologii – wartość ICUR równą [redacted]/QALY oraz cenę progową [redacted]. Opłacalność stosowania leku Hexvix, tj. jego efektywność kosztową lub dominację nad TURBT-WLD wykazano we wszystkich testowanych w analizie wnioskodawcy wariantach analizy wrażliwości. Zdaniem analityków Agencji wyniki te mają ograniczoną wiarygodność, gdyż przedstawiony przez wnioskodawcę model nie był poprawnie skonstruowany, a w obliczeniach odwołano się do niewłaściwych parametrów. Zostało to szerzej opisane w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy*.

W celu uzyskania wiarygodnych wyników model został zmodyfikowany: skorygowano nieprawidłowe odwołania i formuły, a obliczenia oparto na wartości czułości i swoistości, a nie na PPV. Z uwagi na niepewność wykorzystanych wartości RR nawrotu choroby wyniki przedstawiono dla dwóch wariantów. Dla RR=0,70 ICUR oszacowano na poziomie [redacted] QALY, a dla RR=0,78 na poziomie [redacted] QALY, tzn. poniżej progu opłacalności. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości parametrów diagnostycznych z *Wytycznych EAU 2015* (WLD: czułość 0,71, swoistość 0,81; PDD: czułość 0,92, swoistość 0,63). Wyniki analizy wrażliwości pokazują, że terapia z wykorzystaniem Hexvix jest droższa i mniej skuteczna od terapii TURBT-WLD – dotyczy to obu testowanych wartości RR nawrotu choroby.

Wyniki analizy ekonomicznej w dużym stopniu zależą od wykorzystanych wartości efektów zdrowotnych oraz parametrów diagnostycznych. Biorąc pod uwagę niepewność wykorzystanych w modelu danych klinicznych (RR dla nawrotu choroby, parametry diagnostyczne testu) trudno jest jednoznacznie oszacować opłacalność stosowania leku Hexvix w zabiegu TURBT.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie procedury medyczne wg ICD-9: 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) oraz 57.421 uretrocystoskopia i elektroresekcja guza pęcherza (TURBT) znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia szpitalnego są finansowane ze środków publicznych w ramach JGP L26 *Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym*.

Zgodnie z przekazaną korespondencją NFZ, wprowadzenie świadczenia gwarantowanego „elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, przeznaczonego dla grupy 2 500 pacjentów będzie wiązało się ze wzrostem nakładów szacowanym w skali roku o [REDACTED]

Według danych przekazanych przez MZ wraz ze zleceniem – zawartych w KPZ, szacowana liczba pacjentów, u których zastosowane będzie mogło być przedmiotowe świadczenie wynosi 2000–3000 pacjentów rocznie, a prognozowany roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia może wynieść od [REDACTED] do [REDACTED]

W ramach oszacowania analityków Agencji, szacowana liczba pacjentów, u których zastosowane będzie mogło być przedmiotowe świadczenie to 20 903 pacjentów rocznie, a roczny koszt realizacji wnioskowanego świadczenia może wynieść około [REDACTED]

Podsumowanie streszczenia

1. Problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego.
2. Metoda diagnostyczno-lecznicza TURBT-PDD jest wskazywana w rekomendacjach klinicznych i refundacyjnych jako właściwa do stosowania u chorych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego.
3. W rekomendacji nr 44/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezes Agencji pozytywnie zarekomendował objęcie produktu leczniczego Hexvix stosowanego w ramach metody TURBT-PDD refundacją w ramach przedłożonego programu lekowego. Podkreślenia wymaga fakt, że w ramach ocenianego programu lekowego wskazane były szczególne kryteria włączenia, co przekładało się na prognozowany wpływ na budżet na poziomie [REDACTED]. W rekomendacji wskazano, że w dalszym toku procesu należy dążyć do obniżenia kosztu jednostkowego produktu leczniczego. Produkt leczniczy Hexvix nie znajduje się w aktualnym na dzień finalizacji raportu w obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
4. Procedury ICD-9: 57.421–57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT), oraz 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) wskazane są jako świadczenia gwarantowane w ramach lecznictwa szpitalnego i znajdują się w załączniku nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2017 r. poz. 2295) – wykaz świadczeń gwarantowanych cz. I świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi.
5. Wykonanie metody TURBT-PDD wymaga podania produktu leczniczego (fotouczulacza). Na dzień dzisiejszy zarejestrowanym i znajdującym się w obrocie produktem leczniczym właściwym do wykonania procedury „elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)” jest produkt leczniczy Hexvix.
6. Od 1 stycznia 2014 roku na mocy zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.), zarówno procedura 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) jak i procedury 57.421–57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT) są finansowane w ramach JGP L26 – *Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym*. Na podstawie przepisów zarządzenia Prezesa NFZ można wnioskować, że możliwe jest finansowanie zabiegu PDD jako procedury czysto diagnostycznej, jak również procedury uzupełniającej zabieg elektroresekcji (TURBT). W związku z wpisaniem procedury 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) do katalogu procedur rozliczanych w ramach JGP L26 – *Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym* pojawia się kwestia rozliczenia diagnostyki fotodynamicznej (PDD) w czasie trwania procedury TURBT.

7. Aktualna wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych (ICD-9) nie wydziela elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) jako odrębnego kodu ICD-9. W klasyfikacji wydzielone zostały odrębne procedury 57.421–57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT) oraz 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD).
8. Zgodnie z informacjami uzyskanymi w toku przygotowywania raportu problemem organizacyjnym świadczeniodawców jest sfinansowanie kosztów diagnostyki fotodynamicznej (PDD) – związanej głównie z kosztem fotouczulacza równolegle do realizacji procedury uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT). Aktualna konstrukcja grupy L26 nie uwzględnia możliwości sumowania kosztów fotouczulacza do zasadniczego kosztu wykonania procedury TURBT.
9. W odniesieniu do kwestii przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, analitycy Agencji zidentyfikowali problem odnośnie szacowanej populacji.

Zgodnie z treścią Karty Problemu Zdrowotnego, przekazanej wraz ze zleceniem MZ, szacowana liczba pacjentów, u których zastosowane będzie mogło być przedmiotowe świadczenie wynosi 2000–3000 pacjentów rocznie, podobną opinię wyraził Prezes NFZ – wskazując na 2 500 pacjentów.

W ocenie analityków Agencji populacja określona w KPZ oraz przez Prezesa NFZ jest analogiczna do populacji przedstawionej w raporcie AOTMiT dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” – Analiza weryfikacyjna.

W opinii analityków populacja pacjentów kwalifikujących się do zabiegu TURBT-PDD będzie dużo większa, biorąc pod uwagę dane sprawozdawcze z realizacji zabiegów TURBT w latach 2016-2017 oraz brak określenia w KPZ szczegółowych kryteriów kwalifikacji warunkujących w jakich sytuacjach/wskazaniach klinicznych świadczenie będzie wykonywane u pacjentów (w KPZ w kryteriach kwalifikacji wskazano „pacjenci z naciekającym błonę mięśniową, wielogniskowym guzem pęcherza moczowego o agresywnym rozroście”).

Zdaniem analityków Agencji należy rozważyć dookreślenie kryteriów kwalifikacji oraz warunków realizacji świadczenia: *Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)*, zwłaszcza w sytuacji, gdy aktualnie obowiązujące procedury ICD-9: 57.421 – 57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT) oraz 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) będą realizowane i finansowane ze środków publicznych. Zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia powinno wiązać się z określeniem jasnych kryteriów kwalifikacji pacjenta do tego świadczenia. W przedmiotowej kwestii Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz ekspertów klinicznych, jednak do dnia przekazania opracowania analitycznego nie uzyskano stanowiska/rekomendacji w tym zakresie.

10. W toku prac analitycznych zidentyfikowano następujące opcje rozwiązań organizacyjno-prawnych, udostępniających metodę elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza:
 - a) zakwalifikowanie świadczenia TURBT-PDD jako oddzielnego świadczenia gwarantowanego, wycena (taryfikacja) i wprowadzenie dedykowanego produktu rozliczeniowego,
 - b) wycena (taryfikacja) procedury PDD i zmodyfikowanie produktu rozliczeniowego obejmującego TURBT w kierunku umożliwiającym pokrycie kosztów procedury PDD (np. jako procedura do sumowania).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 5 lutego 2018 r. pismem znak: PLG.50.27.2017. KoM Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. Wraz z zleceniem Ministra Zdrowia przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ). Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 180 dni od daty otrzymania zlecenia.

Pismem z dnia 26.07.2018 r. znak WS.430.6.JG Agencja zaproponowała nowy termin oceny przedmiotowego zlecenia: 31.08.2018 r. z jednoczesną zmianą harmonogramu realizacji wybranych pozostałych zleceń. Pismem z dnia 07.08.2018 r. znak PLG.50.27.2017.KoM MZ zaakceptowało propozycję zmiany terminu.

Agencja, działając na podstawie art. 31 c ust. 3 pkt. 2, wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz o przekazanie innych danych na potrzeby realizacji zlecenia.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie, w tym do konsultanta krajowego w dziedzin urologii, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt 1.

W kontekście powyższego wskazać należy, że w maju 2015 roku Agencja wydała analizę weryfikacyjną: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)”. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol. w ramach ww. programu lekowego, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Zgodnie z KPZ:

„Procedura cystoskopii diagnostycznej w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza została wprowadzona zarządzeniem Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. i jest finansowana od 2014 w ramach JGP L26 tj. Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym – procedura 5.53.01.000.14.26. Taka sytuacja nie rozwiązała jednak problemu leczenia chorych z rakami pęcherza moczowego i wykonywania zabiegu elektroresekcji przezcewkowej z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) ponieważ zabieg ten nie jest finansowany ze środków publicznych co potwierdza fakt braku takiego zabiegu w katalogach świadczeń gwarantowanych. Podsumowując zaistniałą sytuację i stan prawny to lekarz urolog może zdiagnozować podczas cystoskopii w świetle niebieskim z fotouczulaczem u pacjenta wszystkie zmiany nowotworowe w pęcherzu moczowym, nie ma jednak możliwości późniejszego ich usunięcia tak samo precyzyjnego jak podczas rozpoznania z powodu braku finansowania tej procedury tj. elektroresekcji przezcewkowej w świetle niebieskim (TURBT-PDD). Diagnostyka RPM z fotouczulaczem i zabiegi elektroresekcji z fotouczulaczem są wskazane tylko u około 5%-10% chorych na nienaciekającego RPM.”

Obecnie na terytorium RP dopuszczony do obrotu został 1 fotouczulacz, tak samo jak na terytorium Europy i USA jednakże jest on zarejestrowany pod różnymi nazwami. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 1. Rejestracja heksylu aminolewulinianu na terenie RP¹

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna	Moc	Postać farmaceutyczna	Ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Typ procedury rejestracyjnej	Kod ATC**
Ipsen Pharma	Hexvix***	Hexylis aminolevulinatis hydrochloridum	8 mmol/l	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego	Bezterminowe	MRP*	V04C

*MRP (Mutual Recognition Procedure) – procedurę wzajemnego uznawania pozwoleń można zastosować, gdy podmiot odpowiedzialny uzyskał pozwolenie lub ubiega się o uzyskanie pozwolenia w innym państwie członkowskim (państwo referencyjne) i chce aby zostało ono uznane w Polsce.

**Kod ATC (ATC – The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, kod V04C – są to inne preparaty diagnostyczne.

***Zgodnie z informacją zawartą w ChPL brak jest doświadczeń z użyciem preparatu u pacjentów poniżej 18 roku, życia, w związku z tym przyjęto, że populację ze wskazaniami stanowią pacjenci dorośli.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29.06.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 51), obecnie Hexvix nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2. Produkty lecznicze stosowane w ocenianym wskazaniu²

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<u>Nazwa handlowa:</u> Hexvix <u>Postać farmaceutyczna:</u> proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego <u>Dawka leku:</u> Fiolka z proszkiem: 85 mg heksylu aminolewulinianu (w postaci heksylu aminolewulinianu chlorowodorku) Roztwór po odtworzeniu zawiera 1,7 mg/ml heksylu aminolewulinianu (8 mmol/l heksylu aminolewulinianu).	- 1 szt., - 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp., Oba produkty są wydawane na receptę (Rp.)	- 3582186002780 - 5909990420223			b.d.	b.d.	b.d.

* Na podstawie Analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr: OT-4351-10/2015 z dnia 15 maja 2015 r.

** Po uwzględnieniu wysokości marży hurtowej (5%) oraz wysokości podatku VAT (8%); Na podstawie Analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr: OT-4351-10/2015 z dnia 15 maja 2015 r.

b.d. – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Poniższa tabela przedstawia agencje na terenie Europy i USA zajmujące się rejestracją i wprowadzaniem do obrotu heksylu aminolewulinianu na terenie państw członkowskich. Tabela została opracowana w oparciu o ChPL, czyli Charakterystykę Produktu Leczniczego, a także strony internetowe poszczególnych agencji:

URPL – <http://www.urpl.gov.pl/>

EMA - <http://www.ema.europa.eu/>

FDA - <https://www.fda.gov/>

¹Opracowanie własne na podstawie strony internetowej: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14752>, dostęp: 03.07.2018 r.

²Opracowanie własne na podstawie strony internetowej: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14752>, dostęp: 05.07.2018 r.

Tabela 3. Rejestracja heksylu aminolewulinianu na terenie Europy i USA³

Agencja	Nazwa handlowa	Substancja czynna	Wskazania/Zastosowanie	Podmiot odpowiedzialny
URPL, Polska	Hexvix	Hexylis aminolevulinatis hydrochloridum	Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki. Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem produktu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, przyczyniając się do lepszej diagnozy i leczenia raka pęcherza u pacjentów z rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem jego obecności.	Ipsen Pharma, Polska
EMA, Europa	Hexvix	Hexaminolevulinate	Leczenie dysplazji szyjki macicy, diagnostyka raka pęcherza moczowego.	Photocure ASA, Norwegia
FDA, USA	Cysview	Hexaminolevulinate hydrochloride	Cysview jest optycznym środkiem obrazującym wskazanym do cystoskopowego wykrywania nienaciekającego raka błony pęcherza moczowego u pacjentów, u których podejrzewa się zmiany w obrębie pęcherza lub zmiany, które zostały wykryte przez przeprowadzenie wcześniejszej cystoskopii. <u>Ważne ograniczenia dotyczące stosowania:</u> • Nie zastępuje losowych biopsji pęcherza lub innych procedur stosowanych w wykrywaniu raka pęcherza. • Produkt nie jest przeznaczony do powtarzalnego użytkowania.	Photocure ASA, Norwegia

Produkt pn. „Hexvix” jest również zarejestrowany w: Finalndii, Danii, na Islandii, Norwegii, Szwecji, we Włoszech, Luksemburgu, Francji, Czechach, Portugalii, Hiszpanii, Belgii, na Litwie, Irlandii, Wielkiej Brytanii (UK), Austrii, Niemczech, Słowacji, Cyprze, na Węgrzech, Grecji, Słowenii, Estonii, na Malcie, Holandii i na Łotwie⁴.

Warto zaznaczyć, iż fotouczulacz pn. Hexvix jest pochodną kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) i również jest zarejestrowany na terenie RP, Europy i USA, jednakże w innym wskazaniu, co zostało przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 4. Rejestracja 5-ALA na terenie RP⁵

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna	Moc	Postać farmaceutyczna	Ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Typ procedury rejestracyjnej	Kod ATC**
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Gliolan	5-aminolevulinici Acidi hydrochloridum	30 mg/m	proszek do sporządzania roztworu doustnego	-	CEN*	L01XD04

*CEN - produkty lecznicze posiadające pozwolenie wydane przez Komisję Europejską w procedurze scentralizowanej

**Kod ATC (ATC - The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, kod L01XD04 – są to leki przeciwnowotworowe, środki stosowane w terapii fotodynamicznej

³ Opracowanie własne na podstawie ChPL odnalezionych na poszczególnych stronach agencji, tj. URPL, EMA i FDA

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214332.pdf, dostęp: 10.07.2018 r.

⁵ Opracowanie własne na podstawie strony internetowej: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2135>, dostęp: 10.07.2018 r.

Tabela 5. Rejestracja 5-ALA na terenie Europy i USA⁶

Agencja	Nazwa hadlowa	Substancja czynna	Wskazania/Zastosowanie	Podmiot odpowiedzialny
URPL, Polska	Gliolan	5-aminolewulinici Acidi hydrochloridum	Gliolan jest wskazany u pacjentów dorosłych do wizualizacji tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego (stopień III i IV według klasyfikacji WHO).	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy
EMA, Europa	Gliolan	5-aminolewulinici Acidi hydrochloridum	Preparat Gliolan stosuje się u pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym (typem guza mózgu). Preparat Gliolan pomaga chirurgom lepiej uwidocznąć guz podczas operacji w celu jego usunięcia z mózgu. W dniu 13 listopada 2002 r. preparat Gliolan uznano za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach), gdyż liczba pacjentów z glejakiem złośliwym jest niska, ponieważ ta jednostka chorobowa występuje rzadko. Lek jest dostępny wyłącznie na receptę (kategoria dostępności: Rpz – do zastrzeżonego stosowania).	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy
FDA, USA	Gleolan	5-aminolewulinici Acidi hydrochloridum	Gleolan nie jest produktem leczniczym, ale umożliwia neurochirurgom dokładniejszą wizualizację glejaków i pozwala im bezpiecznie usunąć guz z mózgu. Lek został zatwierdzony przez FDA w dniu 6 czerwca 2017 r. i jest przeznaczony do użytku wyłącznie przez wyszkolonych chirurgów, aby mogli lepiej widzieć tkankę złośliwą.	NX Development Corporation, USA

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31 c ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Źródło: Zlecenie MZ

Historia zlecenia

Prace nad zmianami w obszarze zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego, Agencja podjęła już w marcu 2015 r. na podstawie pierwszego z kolei, odrębnego zlecenia Ministra Zdrowia z art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji (znak: PLA.4600.15.2015.4.JOS), dotyczącego prośby o wydanie analizy weryfikacyjnej dotyczącej: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)”.

Wnioskowanym wskazaniem produktu leczniczego o nazwie Hexvix było to, iż: „Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki. Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem produktu leczniczego Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, przyczyniając się do lepszej diagnozy i leczenia raka pęcherza u pacjentów z rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem jego obecności”. Do wniosku zostały dołączone analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, racjonalizacyjna, a także analiza problemu decyzyjnego. Analizy zostały opracowane przez firmę zewnętrzną HTA Consulting, Kraków.

Zlecenie uwzględniało prośbę o zaproponowanie odpowiednich rozwiązań w oparciu o materiały stanowiące wynik prac Zespołu ds. przeglądu świadczeń gwarantowanych Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedmiot zlecenia obejmował także dokonanie analizy szacującej skutki zaproponowanych zmian na budżet publicznego systemu ochrony zdrowia.

Z uwagi na konieczność przeprowadzenia wspomnianych analiz, Agencja zwróciła się do NFZ z prośbą o zebranie od świadczeniodawców danych (za pośrednictwem Oddziałów Wojewódzkich NFZ), dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym C67 (zakres C67.0-C67.9) według ICD-10, a także liczby pacjentów, u których wykonano procedury wg ICD-9 (57.35, 57.421, 57.422, 57.423, 57.424). Dane dotyczyły realizacji świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w leczeniu szpitalnym za lata 2016–2017.

⁶ Opracowanie własne na podstawie ChPL odnalezionych na poszczególnych stronach agencji, tj. URPL, EMA i FDA

Sporządzona baza posłużyła do przygotowania analizy wpływu na budżet rekomendowanych rozwiązań w niniejszym raporcie.

AOTMiT zwróciła się również do Konsultanta Krajowego i innych ekspertów w tej dziedzinie z prośbą o przekazanie opinii w przedmiotowej sprawie, które były pomocne w późniejszym opracowaniu rozdziałów: Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia, Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia, a także rozdziału Znaczenie dla zdrowia obywateli.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10⁷

C67 – Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego

C67.0 – trójkąt pęcherza moczowego

C67.1 – szczyt pęcherza moczowego

C67.2 – ściana boczna pęcherza moczowego

C67.3 – ściana przednia pęcherza moczowego

C67.4 – ściana tylna pęcherza moczowego

C67.5 – szyja pęcherza moczowego (ujście wewnętrzne cewki moczowej)

C67.6 – ujście moczowodu

C67.7 – moczownik

C67.8 – zmiana przekraczająca granicę jednego umiejscowienia w obrębie pęcherza moczowego

C67.9 – pęcherz moczowy, umiejscowienie nieokreślone

Definiowanie problemu zdrowotnego⁸

Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób w wieku starszym, zwłaszcza pomiędzy 60 a 80 rokiem życia. W Polsce jest to czwarty (po raku płuc, stercza i jelita grubego) co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn i trzynasty u kobiet. Wskaźniki epidemiologiczne kształtują się w Polsce niepokojąco na tle innych państw Europy, gdzie w większości obserwuje się zmniejszanie zarówno zachorowalności, jak i umieralności.

RPM rozwija się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (*urotelium*), wyściełającego błonę śluzową pęcherza moczowego i odpowiada za około 90–95% nowotworów tego narządu. Inne typy nowotworów pęcherza moczowego występują znacznie rzadziej i mają mniejsze znaczenie kliniczne.

Nowotwory pęcherza moczowego można podzielić na dwie kategorie⁹:

- **Powierzchnowe nowotwory pęcherza:** guz jest ograniczony do błony śluzowej pęcherza (*urothelium*) i nie nacieka mięśniówki ściany pęcherza moczowego. 70% przypadków raka pęcherza moczowego jest w chwili rozpoznania powierzchownym rakiem pęcherza moczowego. Powierzchnowe nowotwory w obrębie pęcherza moczowego dzielą się na trzy podtypy: Ta (70%), T1 (20%) oraz carcinoma in situ (CIS) (10%).
- **Nowotwory naciekające mięśniówkę ściany pęcherza moczowego:** nowotwór nacieka ścianę pęcherza moczowego i może rozprzestrzeniać się na pobliskie narządy i/lub węzły chłonne. 30% przypadków raka pęcherza moczowego jest w chwili rozpoznania nowotworem naciekającym (T2, T4).

Tabela 6. Niestosunek kolejnych stopni zróżnicowania komórek nowotworowych pomiędzy klasyfikacjami ISUP i WHO¹⁰

Klasyfikacja ISUP	UNLMP	Low grade carcinoma	High grade carcinoma
Klasyfikacja WHO	G1	G2	G3

UNLMP – nowotwór urotelialny o niskim potencjale zezłośliwienia;

Low grade carcinoma – rak o niskiej złośliwości; High grade carcinoma – rak o wysokiej złośliwości;

G1 – rak wysoko zróżnicowany; G2 – rak umiarkowanie zróżnicowany; G3 – rak nisko zróżnicowany.

⁷ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja dziesiąta, Tom I, Wydanie 2008: 142-143.

⁸ Jabłonowski Z: Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku, Folia Medica Lodziensia, 2013, 40/1: 31–52.

⁹ Pypno W: Rak pęcherza moczowego, Postępy Nauk Medycznych 2014, s1: 56–58.

¹⁰ Opracowanie własne na podstawie: Poletajew S: Ocena stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego, Przegląd Urologiczny 2012/3 (73): 22.

Tabela 7. Klasyfikacja TNM (Tumor, Nodes, Metastates) rak pęcherza moczowego, rewizja z 2009r.¹¹

T – Guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak in situ, 'płaski guz'
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
	T2a Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
	T2b Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
T3	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe
	T3a Mikroskopowo
	T3b Makroskopowo
T4	Guz nacieka jeden z następujących narządów: stercz, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
	T4a Guz nacieka stercz, macicę lub pochwę
	T4b Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej
N – Regionalne węzły chłonne	
NX	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w pojedynczym węzle chłonnym
N2	Obecność przerzutów w więcej niż jednym węzle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N3	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych
M – Przerzuty odległe	
MX	Ocena przerzutów odległych nie jest możliwa
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Etiologia i patogeneza¹²

Obecnie znanych jest wiele czynników etiologicznych, które mogą mieć znaczny wpływ na powstanie RPM. W głównej mierze należą do nich: ekspozycja na karcinogeny, w tym palenie tytoniu oraz narażenie na kontakt z niektórymi związkami chemicznymi w trakcie pracy zawodowej (głównie aminy aromatyczne), przebyte choroby, przyjmowane leczenie, a także czynniki genetyczne.

Do głównych czynników ryzyka należą¹³:

- **Palenie tytoniu** – jest głównym czynnikiem ryzyka, które trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego oraz przyczynia się do wzrostu śmiertelności z tego powodu,
- **Narażenie zawodowe na czynniki rakotwórcze** – takie jak aminy aromatyczne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (te substancje znajdują się, np. farbach, barwnikach, rozpuszczalnikach, gumie, tekstyliach, a także w produktach spalania),
- **Płeć** – mężczyźni są narażeni ok. 2–3 razy bardziej na wystąpienie RPM niż kobiety,
- **Wiek** – ryzyko zachorowania na raka pęcherza rośnie wraz z wiekiem,
- **Przewlekłe zakażenie dróg moczowych,**
- **Schistosomatoza** – choroba wywołana zakażeniem pasożytem schistosoma haematobium; jest najczęściej wykrywana w Egipcie, gdzie stanowi ok. 10–40% przypadków RPM,

¹¹ Opracowanie własne na podstawie: Poletajew S: Ocena stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego, Przegląd Urologiczny 2012/3 (73): 22.

¹² Jabłonowski Z: Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku, Folia Medica Lodziensia, 2013, 40/1: 31–52.

¹³ Ibidem

- **Niektóre chemioterapeutyki** – np. cyklofosfamid, które mogą znacząco zwiększyć ryzyko późniejszego wystąpienia RPM,
- **Wcześniejsza radioterapia w okolicy miednicy,**
- **Czynniki genetyczne** – wcześniejsze występowanie RPM lub występowanie tego schorzenia w rodzinie.

Najczęstsze objawy raka pęcherza moczowego to¹⁴:

- krwiomocz,
- częstomocz,
- bolesne oddawanie moczu,
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu,
- nietrzymanie moczu,
- uczucie parcia na pęcherz,
- wrażenie niepełnego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu,
- ból brzucha lub kości,
- utrata masy ciała.

Rozpoznanie RPM we wczesnym stadium zwiększa szanse na jego wyleczenie. W tym celu stosowane są następujące badania¹⁵:

- **Posiew moczu** – jest podstawowym badaniem wykonywanym w celu potwierdzenia obecności zakażenia i krwi w moczu oraz zbadania ich przyczyny.
- **Badanie cytologiczne osadu moczu** – materiał do cytologii jest pobierany z moczu lub z popłuczyn pęcherza; cytologia polega na badaniu komórek, które są naturalnie wydalane z moczem pacjenta, w celu wykrycia wszelkich nieprawidłowości.
- **Ultrasonografia przezpowłokowa** – badanie wykonuje się przy wypełnionym pęcherzu moczowym; dzięki temu badaniu można ocenić zarys ścian pęcherza, zobaczyć egzofityczne zmiany w świetle pęcherza oraz wykryć nieprawidłowości w górnych drogach moczowych.
- **Urografia dożylna (IVU)** – badanie wykonuje się po dożylnym podaniu kontrastu jodowego. Badanie pozwala obejrzeć nerki i moczowody w celu wykrycia nowotworu w tych narządach.
- **Fiberoskopia pęcherza (cystoskopia)** – badanie wnętrza pęcherza za pomocą układu optycznego pozwala stwierdzić obecność polipa pęcherza oraz określić jego wygląd i lokalizację.
- **Markery molekularne w diagnostyce RPM** – obecnie na rynku dostępne są testy: NMP-22 (Nuclear Matrix Protein), BTA (Bladder Tumor Antigen), Quanticyt, Immunocyf oraz produkty degradacji fibrynogenu. Większość z ww. testów, mimo iż przewyższa czułością w wykrywaniu raka pęcherza badanie cytologiczne moczu, to wykazuje zbyt małą swoistość.

Metody leczenia RPM są zależne od stadium choroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Należą do nich¹⁶:

- **Przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (TURBT)** – w przypadku nowotworów nienaciekających mięśniówki ściany pęcherza moczowego najpierw ogląda się i wycina wszystkie widoczne guzy przezcewkowo za pomocą cystoskopu. Fluorescencja osiągnana dzięki zastosowaniu światła niebieskiego, w połączeniu z cystoskopią z użyciem światła białego oraz TURBT, umożliwia prawidłowe wykrywanie nowotworów złośliwych, a zwłaszcza carcinoma in situ (CIS). Tkanki pobrane podczas biopsji są następnie badane pod mikroskopem, co pozwala na określenie ryzyka nawrotu lub rozwoju choroby. Uzupełniające leczenie pooperacyjne obejmuje chemioterapię lub immunoterapię (BCG) w postaci wlewk dopęcherzowych, jak również ścisłą kontrolę lekarską.

¹⁴ <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pecherza-moczowego/#s>, dostęp: 02.07.2018 r.

¹⁵ Jabłonowski Z: Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku, Folia Medica Lodziensia, 2013, 40/1: 31–52.

¹⁶ Czech A: Znaczenie przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego w leczeniu raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki: przegląd systematyczny nowych technologii, Przegląd Urologiczny 2015/2 (90).

- **Biopsja losowa** – wskazaniem do wykonania biopsji losowej jest dodatni wynik badania cytologicznego osadu moczu. Biopsja losowa polega na pobieraniu wycinków z różnych miejsc morfologicznie niezmiętej błony śluzowej pęcherza moczowego.
- **Cystoskopia fluorescencyjna (photodynamic diagnosis – PDD)** – metoda opiera się na zjawisku fotodynamicznym, wywoływanym przez odczynnik – kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) lub heksyl aminolewulinianu (HAL), prekursor porfiryn, które po połączeniu z komórkami nowotworowymi fluoryzują w świetle ultrafioletowym. Ta metoda pozwala nie tylko na uwidocznienie zmian nowotworowych, niewidocznych w świetle białym, ale również na ocenę radykalności elektroresekcji powierzchniowych guzów pęcherza moczowego.
- **Narrow Band Imaging (NBI)** – to nowa metoda opierająca się na technice optycznego wzmocnienia obrazu, pozwalająca na łatwiejszą identyfikację nieprawidłowych obszarów urotelium. Dzięki filtrowaniu światła białego do światła niebieskiego (415 nm) i zielonego (540 nm), wąska wiązka jest silnie absorbowana przez hemoglobinę, co poprawia widoczność bardziej wydatnych kapilar powierzchniowych w bogato unaczynionej tkance nowotworowej.
- **Cystektomia (resekcja pęcherza)** – niepowodzenie leczenia zachowawczego powierzchniowych raków pęcherza z grupy wysokiego ryzyka progresji (T1G3, Tis) powinno skłaniać do cystektomii. Innym wskazaniem do tej operacji są wieloogniskowe guzy, których nie można usunąć drogą przezcewkowej elektroresekcji
- **Radioterapia** – stosowana indywidualnie ma zazwyczaj cel paliatywny, jeśli nie można wykonać zabiegu chirurgicznego (w przypadku pacjentów osłabionych lub w podeszłym wieku).
- **Chemioterapie dopęcherzowa** – jest szczególnie zalecana w przypadku powierzchniowych raków z grupy pośredniego ryzyka. Do najczęściej stosowanych cytostatyków należą: doksorubicyna, epirubicyna i mitomycyna C.
- **Immunoterapie dopęcherzowa** – immunoterapie dopęcherzowa z użyciem szczepionek BCG uważana jest za „złoty standard” uzupełniającego TURBT leczenia powierzchniowych raków pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji oraz za metodę z wyboru w leczeniu Tis (bez poprzedniego TURBT).
- **Chemioradioterapie** – technika łącząca umiarkowane dawki radioterapii oraz „lekką” chemioterapie, która pomaga uniknąć usunięcia pęcherza w niektórych przypadkach niewielkich guzów inwazyjnych.

Ścieżka pacjenta

Każdy epizod krwiomoczu lub objawy podrażnienia dolnych dróg moczowych przy ujemnym wyniku posiewu moczu jest wskazaniem do dalszej diagnostyki. Zaleca się badanie dwuręczne miednicy u mężczyzn przez odbyt, a u kobiet przez pochwę¹⁷.

Pacjent, który zgłasza krwiomocz, powinien mieć wykonane badanie ogólne moczu, podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie RTG klatki piersiowej, badanie USG przezpowłokowe (TAUS, transabdominal ultrasound) jamy brzusznej i narządów moczowych, urografię. Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny z kontrastem stanowi obowiązkową część procesu diagnostycznego oceny stopnia naciekania raka pęcherza moczowego oraz zajęcia przez nowotwór miednicznych i brzusznych węzłów chłonnych – nieprawidłowości dotyczące tkanek okołopęcherzowych (zmiany zapalne po elektroresekcjach przezcewkowych guza) ograniczają jednak przydatność diagnostyczną TK lub MR i mogą się przyczyniać do przeszacowania stopnia zaawansowania choroby. Scyntygrafia kości jest wykonywana u chorych, u których występujące objawy budzą podejrzenie występowania przerzutów do kości¹⁸.

Ostateczne rozpoznanie raka pęcherza moczowego zależy od cystoskopii i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego podczas elektroresekcji przezcewkowej (TURBT). Jeśli nowotwór stwierdzono na podstawie badań obrazowych i wyników badań laboratoryjnych, można odstąpić od wykonania cystoskopii ambulatoryjnej i zakwalifikować pacjenta do cystoskopii i biopsji lub zabiegu TURBT w znieczuleniu ogólnym¹⁹.

¹⁷Pod red.: Stelmach A, Potemski P: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., PTOK 2013: 355–357.

¹⁸ Ibidem

¹⁹ Ibidem

Podstawowa zasada dotycząca strategii leczenia RPM stanowi, że NMIBCs leczy się miejscowo metodą TURBT, a po niej podaje się dopęcherzowo wlewkę chemioterapeutyku, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu raka, zaś w przypadku raków, tzw. dużego ryzyka (CIS – ang. *Carcinoma in situ*; rak środnabłonkowy; rak o dużej złośliwości, zwłaszcza w pęcherzu występujący wielognioskowo) stosuje się immunoterapię dopęcherzową (zwykle w postaci sekwencyjnie wykonywanych wlewk szczepionki BCG)²⁰.

Zdaniem części urologów, chorych na NMIBCs o dużej złośliwości – stadium T1 G3, zwłaszcza jeśli guzowi egzofitycznemu (guzom egzofitycznym) towarzyszą ogniska CIS, należy poddać bez zwłoki radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (cystektomia radykalna). Operacja tego rodzaju (RC – ang. *radical cystectomy*) jest leczeniem z wyboru chorych na raka naciekającego błonę mięśniową²¹.

Zalecenia zostały opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za zgodą European Association of Urology w 2013 r. dokumencie pn. „Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1, CIS)”²².

Zalecenia dotyczące pierwotnej oceny nienaciekających raków pęcherza:

1. Rozpoznanie wstępne

- a) Historia choroby pacjenta winna zawierać wszystkie ważne informacje mające związek z rakiem pęcherza, łącznie z czynnikami ryzyka oraz historią podejrzanych objawów.
- b) W trakcie wstępnej oceny pacjentów z krwimoczem można wykonać USG nerek i pęcherza.
- c) Urografię CT lub urografię podczas pierwotnego rozpoznania raka pęcherza należy wykonać wyłącznie w wybranych przypadkach (tzn. w przypadku guzów zlokalizowanych w trójkącie pęcherza).
- d) Zaleca się wykonanie cystoskopii u wszystkich pacjentów z objawami sugerującymi obecność raka pęcherza. Badania tego nie może zastąpić cytologia ani żaden inny test nieinwazyjny.
- e) Cystoskopia powinna opisać wszystkie cechy makroskopowe guza (lokalizację, wielkość, liczbę, wygląd) oraz zmiany w śluzówce. Zaleca się wykorzystanie do tego celu diagramu pęcherza.
- f) Zaleca się wykonanie cytologii moczu przed przezcewkową resekcją w celu prognozowania guza wysokiego stopnia złośliwości.
- g) Do badania cytologicznego nadaje się tylko świeży mocz z właściwym utwaleniem. Mocz poranny nie nadaje się do tego celu, z powodu częstej obecności cytolizy.

2. Przezcewkowe wycięcie guza (TURBT)

- a) TURB należy wykonać z uwzględnieniem wszystkich kolejnych etapów: badanie oburęczne w znieczuleniu; wprowadzenie rektoskopu pod kontrolą wzroku wraz z oglądaniem całej cewki moczowej; ocena całego nabłonka urotelialnego pęcherza; biopsja z cewki sterczowej (jeśli istnieje takie zalecenie); pobranie wycinków kleszczykami (jeśli istnieje takie zalecenie); wycięcie guza; oburęczne badanie po wycięciu; sporządzenie protokołu zabiegu; wypełnienie formularza skierowania na badanie histopatologiczne.
- b) W przypadku małych guzów brodawkowatych (<1 cm) resekcję należy wykonywać bez dzielenia wyciętego guza (w jednym fragmencie), łącznie z częścią podłoża guza znajdującą się w ścianie pęcherza.
- c) W przypadku wycinania guzów >1 cm średnicy wycięcie należy przeprowadzić etapami (łącznie z mięśniówką).
- d) Materiał biopsyjny należy pobrać z nieprawidłowo wyglądającego nabłonka urotelialnego. Biopsje z prawidłowo wyglądającej śluzówki (trójkąt, dno pęcherza oraz z prawej, lewej, przedniej i tylnej ściany) zaleca się wyłącznie w przypadku pozytywnego wyniku cytologii albo gdy guz egzofityczny ma wygląd niebrodawczakowy.
- e) Wykonanie biopsji cewki sterczowej zaleca się w przypadkach guza zlokalizowanego w szyi pęcherza, w obecności lub przy podejrzeniu CIS pęcherza, gdy wynik cytologii jest pozytywny, lecz nie ma potwierdzenia obecności guza w pęcherzu, lub gdy widoczne są zmiany cewki sterczowej. Jeżeli w trakcie wstępnej endoskopii nie zostanie wykonana biopsja, należy wykonać ją w trakcie powtórnej resekcji.

²⁰ Antoniewicz AA: Analiza przydatności klinicznej własnej metody rekonstrukcji jelitowej pęcherza moczowego u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza z powodu raka, Warszawa 2013: 25-27.

²¹ Ibidem

²² Popielnicki TJ: Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1, CIS), PTU 2013: 24-25.

- f) Podczas biopsji cewki sterczowej powinien być pobrany materiał z obszarów nieprawidłowych oraz z okolicy szyi (pomiędzy godziną 5 i 7) z zastosowaniem pętli resekcyjnej. W przypadku pierwotnych guzów nienaciekających, gdy nie podejrzewa się nacieku podścieliska, można wykonać biopsję za pomocą kleszczyków.
- g) Biopsja z użyciem PDD winna być zastosowana zamiast randomowej, kiedy podejrzewa się raka śródnabłonkowego pęcherza (CIS) lub guza wysokiego ryzyka (pozytywna cytologia, nawrotowy guz po uprzednim wycięciu raka wysokiego ryzyka).
- h) Tkanki pobrane podczas biopsji z różnych miejsc oraz części resekowanego guza muszą zostać przesłane do anatomopatologa w osobnych pojemnikach i osobno oznaczone.
- i) Protokół wykonania TURB musi zawierać opis wszystkich etapów procedury, jak również określać zakres i całkowitość resekcji.
- j) Zaleca się wykonanie powtórnej resekcji przezcewkowej w następujących sytuacjach:
 - po niecałkowitej pierwotnej resekcji przezcewkowej;
 - jeżeli po pierwotnej resekcji w próbce anatomopatologicznej nie znajdowała się tkanka mięśniowa, za wyjątkiem guzów Ta G1 oraz pierwotnego CIS;
 - w przypadku wszystkich guzów T1;
 - w przypadku wszystkich guzów G3, za wyjątkiem pierwotnego CIS.
- k) Powtórne przezcewkowe wycięcie należy wykonać 2–6 tygodni po pierwszej resekcji.

3. Klasyfikacja i protokół histopatologiczne

- a) Głębokość inwazji guza oznacza się według systemu TNM.
- b) W klasyfikacji histopatologicznej stosuje się stopnie złośliwości WHO z 1973 i 2004 roku. Należy stosować oba systemy klasyfikacji dopóki bardziej perspektywne badania nie zweryfikują prognostycznej roli dokumentu WHO z 2004 roku.
- c) Kiedykolwiek w przypadkach indywidualnych używa się terminu „nienaciekający mięśniówki rak pęcherza”, należy podać stadium i stopień guza.
- d) Protokół histopatologiczny powinien zawierać lokalizację guza, stopień złośliwości guza, głębokość naciekania guza, obecność CIS oraz czy w tkance przekazanej do badania znajduje się tkanka mięśnia wypieracza.
- e) Protokół histopatologiczny winien wymieniać obecność zajęcia naczyń limfatycznych (LVI) i odmiany histopatologiczne

Epidemiologia²³

Częstość występowania

RPM jest 6. najczęstszym nowotworem u mężczyzn i 12. u kobiet, częstość jego występowania zwiększa się wraz z wiekiem, szczególnie po 60. roku życia. Jest drugim najczęstszym rakiem układu moczowo-płciowego, po raku prostaty.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku, zachorowalność na RPM stwierdzono u 5276 mężczyzn i 1622 kobiet. Większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego (75%–85% przypadków). Szacuje się natomiast, że około 15%–25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza i wymaga pilnego, agresywnego leczenia operacyjnego – radykalnej resekcji pęcherza. Niestety wyniki leczenia tego nowotworu są w Polsce niezadawalające i w naszym kraju obserwujemy wysoką śmiertelność z powodu RPM i najkrótsze przeżycia 5-cio i 10-cio letnie w Europie. Wg KRN z 2015 roku obserwowano 3805 zgonów z powodu RPM u 2990 mężczyzn i 815 u kobiet.

²³ <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-pecherza-moczowego-c67/>, dostęp: 02.07.2018 r.

Rokowanie²⁴

Rokowanie chorych na RPM zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby, jednak istnieją także inne czynniki prognostyczne o istotnym znaczeniu. Należą do nich:

- obecność wodonercza,
- naciekanie struktur naczyń limfatycznych i krwionośnych (*lymphovascular invasion*).

Z uwagi na niedoskonałość oceny stopnia klinicznego zostały opracowane nomogramy i inne modele stratyfikacji ryzyka. Jeden z przykładowych nomogramów opiera się na wieku chorego, stopniu zaawansowania i zróżnicowania guza usuniętego na etapie TURBT oraz obecności raka przedinwazyjnego (*Cis*). Nomogram umożliwia prawidłową ocenę ryzyka obecności przerzutów węzłowych w 63% oraz ryzyka obecności zaawansowania regionalnego w 76%. Innym nomogramem jest model oparty na stopniu zaawansowania choroby, obecności wodonercza, obecności raka przedinwazyjnego, rozmiarach guza oraz badaniach laboratoryjnych: stężeniu antygenu karcinoembrionalnego, antygenu Ca 125, antygenu Ca 19-9. Zastosowanie nomogramu pozwala prawidłowo określić prawdopodobieństwo obecności choroby ograniczonej do pęcherza moczowego w 85% przypadków.

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Opis świadczenia z KPZ

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego oceniane świadczenie dotyczy zastosowania zabiegu endoskopowego – elektroresekcji przezcewkowej wykonywanej w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza w leczeniu nierozpoznawalnych w świetle białym, agresywnych postaci nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego (RPM). Zachorowalność na RPM w Polsce ma stałą tendencję wzrostową i należy do jednej z najwyższych w Europie i krajów UE. Najważniejszymi czynnikami ryzyka RPM są: palenie tytoniu, praca ze związkami chemicznymi oraz wiek. Wg. danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku, zachorowalność na RPM stwierdzono u 5276 mężczyzn i 1622 kobiet. Większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego (75%–85% przypadków). Szacuje się natomiast, że około 15%-25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza i wymaga pilnego, agresywnego leczenia operacyjnego - usunięcia radykalnego pęcherza. Niestety wyniki leczenia tego nowotworu są w Polsce niezadawalające i w naszym kraju obserwujemy wysoką śmiertelność z powodu RPM i najkrótsze przeżycia 5-cio i 10-letnie w Europie. Wg KRN z 2015 roku obserwowano 3805 zgonów z powodu RPM u 2990 mężczyzn i 815 u kobiet. Żeby poprawić wyniki leczenia RPM w Polsce należy oprócz akcji społecznych i prawnych przeciwko paleniu tytoniu, usprawnić wczesne wykrywanie RPM i wdrożyć metody poprawiające wczesne wykrycie groźnych, śmiertelnych postaci raka pęcherza, oraz poprawić monitorowanie wykrytych już nienaciekających postaci celem wcześniejszego wykrycia nawrotu i progresji zaawansowanych form klinicznych tego nowotworu.

Procedura cystoskopii diagnostycznej w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza została wprowadzona zarządzeniem Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku i jest finansowana od 2014 roku w ramach JGP L26 tj. Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym - procedura 5.53.01.0001426. Taka sytuacja nie rozwiązała jednak problemu leczenia chorych z rakami pęcherza moczowego i wykonywania zabiegu elektroresekcji przezcewkowej z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD), ponieważ zabieg ten nie jest finansowany ze środków publicznych co potwierdza fakt braku takiego zabiegu w katalogach świadczeń gwarantowanych. Podsumowując zaistniałą sytuację i stan prawny to lekarz urolog może zdiagnozować podczas cystoskopii w świetle niebieskim z fotouczulaczem u pacjenta wszystkie zmiany nowotworowe w pęcherzu moczowym, nie ma jednak możliwości późniejszego ich usunięcia tak samo precyzyjnego jak podczas rozpoznania z powodu braku finansowania tej procedury tzn.; elektroresekcji przezcewkowej w świetle niebieskim z podaniem fotouczulacza (TURBT-PDD). Diagnostyka RPM z fotouczulaczem i zabiegi elektroresekcji z fotouczulaczem są wskazane tylko u około 5%-10% chorych na nienaciekającego RPM.

Wykrywanie, resekcja (TURBT), ustalenie lokalnego stopnia zaawansowania RPM tradycyjnie opiera się na cystoskopii czyli wizualizacji wnętrza pęcherza w świetle białym. Wystarczająco dobra do identyfikacji guzów brodawkowatych o średnicy powyżej 0,5 cm, cystoskopia w świetle białym jest niewystarczająca

²⁴ Poletajew S: Ocena stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego, Przegląd Urologiczny 2012/3 (73): 22.

do obrazowania małych lub płaskich, litych zmian nowotworowych, w tym raka śródnapłonkowego (ca in situ – Tis, CIS), którego częstość wykrywania nie sięga powyżej od 58–68% [6, 7]. Rak śródnapłonkowy może pojawiać się samotnie, a także współtowarzyszyć guzom brodawkowatym lub litym w około 50%. Wysoka możliwość przeoczenia CIS może mieć znaczący wpływ na podjęcie złej decyzji terapeutycznej o leczeniu zachowawczym zamiast radykalnym, co w ostateczności prowadzi do progresji i nieuleczalnej choroby przerzutowej. Brak możliwości dokładnego zobrazowania granicy zmian nowotworowych, obecność małych lub satelitarnych guzów, które często mogą zostać przeoczone przyczynia się do wysokiego, bo aż 40–70% występowania guzów rezydualnych w wykonanym po 4–6 tygodniach ponownym zabiegu TURB (reTURB, „second look”) [8, 9]. W konsekwencji, identyfikacja oraz całkowita resekcja i zniszczenie wszystkich komórek rakowych podczas pierwszego zabiegu TURB jest najbardziej pożądanym wynikiem zabiegu, mogącym obniżyć ryzyko późniejszych nawrotów i postępu choroby.

Cystoskopia fluorescencyjna, fotodynamiczna diagnostyka – PDD, zwana także cystoskopią w świetle niebieskim (blue light cystoscopy – BLC), dostarcza fluorescencyjnego obrazu wnętrza pęcherza i wymaga przed badaniem podania dopęcherzowego substancji fotouczulającej (Hexyl aminolewulianu, ester kwasu aminolewulinowego, HAL). HAL został zarejestrowany do użytku z PDD w Unii Europejskiej w 2005 roku a zaakceptowany przez Agencję do spraw Żywności i Leczenia (Food and Drug Administration – FDA) w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku. Substancja ta jest pobierana przez komórki nabłonka urotelialnego i w nadmiarze gromadzona przez komórki nowotworowe. Po ekspozycji na światło niebieskie (fale o zakresie długości 380–480 nm) komórki nowotworowe emitują charakterystyczną czerwoną fluorescencję, dobrze widoczną na niebieskim tle pozostałego nabłonka. Wspomniany HAL podaje się dopęcherzowo na 1 godzinę przed zabiegiem do pęcherza, jest on w zasadzie wolny od jakichkolwiek objawów ubocznych, a następnie wykonuje zabieg elektroresekcji przezcewkowej guzów w sposób typowy, jednakże używając specjalnych filtrów celem uzyskania światła niebieskiego, odpowiedniej kamery i światłowodów,

W 2013 roku pojawiły się dwie meta-analizy oraz jedna praca o charakterze systematycznego przeglądu podsumowujące wykonywanie zabiegów elektroresekcji guzów przy pomocy cystoskopii PDD [13, 14, 15]. Wszystkie te analizy potwierdziły istotnie wyższą skuteczność TURBT z PDD w porównaniu z TURBT z cystoskopią w świetle białym w zakresie wykrywania nowotworów pęcherza jak i redukcji nawrotów i zapobieganiu progresji. Szereg dobrze skonstruowanych prospektywnych, randomizowanych badań wykazało, że TURB z cystoskopią w świetle niebieskim ma znamienne wysoki wskaźnik detekcji raka śródnapłonkowego – ca in situ, współtowarzyszącym guzom brodawkowatym, w porównaniu ze standardową TURB w świetle białym. Na tej podstawie rekomendacje dotyczące stosowania HAL-PDD podczas elektroresekcji guzów pojawiły się obecnie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU-Guidelines), zespołu ekspertów Międzynarodowych Konsultacji w Chorobach Urologicznych (International Consultation on Urological Diseases-ICUD-EAU) jak i poszczególnych towarzystw narodowych: niemieckiego, skandynawskiego, brytyjskiego [14,16,17,18,19, 20, 21]. Według powyższych wytycznych fluorescencyjna cystoskopia z HAL powinna być zastosowana u każdego pacjenta z pierwotnym guzem pęcherza NMIBC, podczas pierwszorazowo wykonywanej elektroresekcji, lub guza nawrotowego z grupy wysokiego ryzyka progresji, oczywiście wykluczając na wstępie przypadki już wcześniej uważane za naciekające mięśniówkę. Celem tej elektroresekcji (TURB) w świetle niebieskim jest poprawienie jakości TURBT a tym samym redukcja ryzyka nawrotów, a więc ponownych elektroresekcji i hospitalizacji. Ostateczna diagnoza postawiona podczas pierwszego zabiegu TURB z PDD, może wpływać na dalszą terapię włącznie z zapotrzebowaniem na BCG/chemioterapię lub cystektomię a wyższy poziom wykrywalności nowotworu potencjalnie zmniejsza liczbę pacjentów, którzy będą wymagali wykonania powtórnego zabiegu TURB, wpływając jednocześnie na zmniejszenie zapotrzebowania w zakresie badań histopatologicznych.

Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD), jest to zabieg endoskopowy z użyciem standardowego elektroresektora wyposażonego w źródło światła o niebieskiej długości fali i optykę przewodzącą w najlepszym zakresie tę długość wiązki światła. Na 2 godziny przed planowanym zabiegiem podawany jest do pęcherza moczowego roztwór fotouczulacza – Hexyl aminolewulianu a następnie wykonywany jest zabieg elektroresekcji z zastosowaniem światła niebieskiego. Ukryte zmiany nowotworowe są lepiej widoczne, zmieniając swoją powierzchnię na intensywnie czerwone zabarwienie. Zabieg możemy wykonać bardzo precyzyjnie nie pozostawiając żadnych resztek guza w pobliżu lub innych mniejszych o różnej lokalizacji. Wskazania do wykonywania tej procedury dotyczą wieloogniskowych guzów pęcherza o agresywnym rozroście tzw. „high grade” oraz ukrytych nowotworów śródnapłonkowych – „Carcinoma in situ – CIS”. Zabiegi elektroresekcji z fotouczulaczem w świetle niebieskim są wskazane u około 5%-10% chorych na nienaciekającego RPM i powinny być wykonywane w ośrodkach, które posiadają odpowiednią aparaturę. Ze względu na konieczność wyposażenia w odpowiedni sprzęt endoskopowy i znieczulenie do zabiegu oraz obserwację pooperacyjną, procedury te można przeprowadzać tylko w warunkach szpitalnych jako hospitalizacja lub hospitalizacja planowa. Badania kliniczne wykazały efektywność kosztową

tej procedury poprzez znaczne wydłużenie czasu do następnego nawrotu nowotworu, zmniejszenie liczby nawrotów, oraz lepsze wyniki leczenia RPM w stadium CIS za pomocą tej metody.

Status refundacyjny

Obecnie procedury PDD i TURBT są finansowane w leczeniu szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu leczenia szpitalnego odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w przepisach ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i przepisów wydanych na jej podstawie. Zakres świadczeń finansowanych został uregulowany rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, określający ich wykaz i warunki realizacji. Zgodnie z załącznikiem nr 1 do ww. rozporządzenia, świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi, które są sklasyfikowane wg ICD-9 i obejmują m.in. 57.35 przezcewkową diagnostykę fotodynamiczną (PDD) oraz 57.421 uretrocytostoskopię i elektroresekcję guza (TURBT). Od 1 stycznia 2014 roku na mocy zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku, procedura 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) jest rozliczana w ramach JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym. Przed 2014 rokiem procedura ta rozliczana była w ramach JGP L30 – Małe zabiegi na pęcherzu moczowym. Na podstawie zapisów zarządzenia można wnioskować, że możliwe jest finansowanie zabiegu PDD jako procedury czysto diagnostycznej. W związku z wpisaniem procedury 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) do katalogu świadczeń rozliczanych w ramach JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym pojawia się kwestia rozliczenia tego zabiegu w czasie trwania procedury TURBT. Zgodnie z załącznikiem nr 9 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, zawarta jest tzw. charakterystyka JGP, w ramach której zdefiniowana grupę L26 jako Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym. Aby móc zakwalifikować pacjenta do rozliczenia w tej grupie wymagane jest:

1) wskazanie procedury z listy procedur L26, procedury z listy dodatkowej L2 oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1,

lub

2) wskazanie procedur L26B oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1.

Obecnie w ramach JGP L26 rozliczane są m.in. procedury:

- 57.421 Uretrocytostoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBT);
- 57.422 Uretrocytostoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBT);
- 57.423 Uretrocytostoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBTiS);
- 57.424 Uretrocytostoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBTiS);
- 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD).

Nie istnieją przeciwwskazania do wykonania więcej niż jednej procedury w ramach hospitalizacji rozliczanej poszczególna JGP (o ile są spełnione przesłanki ustawowe i odbywa się to zgodnie z zasadami regulowanymi w aktach wykonawczych – w szczególności przez świadczeniodawcę, który zawarł właściwą umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia oraz spełnia wszystkie wymogi formalne), należy jednak zaznaczyć, iż NFZ nie przekazuje świadczeniodawcy dodatkowych środków finansowych, a jedynie wartość JGP, w ramach której rozliczana jest hospitalizacja pacjenta.

W Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych (ICD-9) nie odnaleziono informacji dotyczących przedmiotowej procedury jako odrębnego kodu ICD-9.

4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Przedmiotowa procedura dotyczy leczenia nierozpoznawalnych w świetle białym, agresywnych postaci nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego.

4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedź od jednego eksperta. Jeden z ekspertów nie podjął się opracowania opinii, natomiast wskazał ekspertów dysponujących wiedzą potrzebną do podania odpowiednich informacji.

W toku prowadzonych prac uznano za zasadne zwrócenie się do ekspertów z prośbą o udzielenie dodatkowych opinii. Wyślano wiadomości drogą elektroniczną do 5 ekspertów. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano odpowiedzi.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W ramach procesu analitycznego zorganizowano telekonferencję z [REDAKTOWANE] oraz spotkanie z prof. Arturem A. Antoniewiczem, Konsultantem Krajowym w dziedzinie urologii, w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących świadczenia opisanego w Karcie Problemu Zdrowotnego oraz uzyskania dodatkowych informacji związanych z klinicznym aspektem przedmiotowego świadczenia.

4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 8. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²⁵

Ekspert	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego				
	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego	X		X	X	X

4.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 9. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne²⁶

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert
	prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego
Choroby układu krążenia	
Choroby nowotworowe	X
Choroby układu oddechowego	
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie skutków	
Choroby psychiczne	
Choroby układu kostno-stawowego	
Choroby zakaźne	
Leczenie uzależnień	
Zapobieganie otyłości i cukrzycy	
Choroby środowiskowe	
Opieka nad matką i dzieckiem do lat 3	
Choroby wieku rozwojowego	
Opieka długoterminowa	
Opieka geriatryczne	

²⁵ Wg Ustawy o świadczeniach

²⁶ Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126)

Tabela 10. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Ekspert	Wskaźniki epidemiologiczne			
	Zapadalność	Chorobowość	Umieralność	Śmiertelność
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>	<p>„Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego stanowią u mężczyzn około 7% zachorowań, u kobiet 2% zachorowań. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65. roku życia). To jest dla nas lekarzy wyzwanie, z jakim będziemy musieli się zmierzyć, bo oprócz nowotworu pacjenci ci cierpią z powodu innych, współistniejących chorób. W Polsce obserwuje się stały trend wzrostowy zapadalności na ten nowotwór, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet – jest to istotny problem epidemiologiczny ”</p>	<p>„Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego wynosiła w 2010 roku prawie 5000 u mężczyzn i około 1400 u kobiet, zaś w 2015 roku odpowiednio 5276 i 1622 (nowotwory złośliwe pęcherza moczowego C67).”</p>	<p>„Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego powodują u mężczyzn około 5% zgonów, u kobiet 2% zgonów nowotworowych (nowotwory złośliwe pęcherza moczowego C67).”</p>	<p>„Wyniki leczenia tego nowotworu nie są zadowalające w naszym kraju, gdzie obserwujemy wysoką śmiertelność i najkrótsze przeżycia 5-cio i 10-cioletnie w Europie. Według Krajowego Rejestru Nowotworów z 2015 roku, liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego wynosiła 2990 u mężczyzn i 815 u kobiet.”</p>

4.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 11. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Ekspert	Istotność wnioskowanej technologii medycznej			
	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>		X	X	

4.2.3.4. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego

Tabela 12. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza (TURBT-PDD) ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego

Ekspert	Argumenty przemawiające za finansowaniem	Argumenty przemawiające przeciw finansowaniu
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>	<p>„Wnioskowana technologia medyczna: elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) u pacjentów z nienaciekającym błony mięśniowej, wielogniskowym guzem pęcherza moczowego o agresywnym rozroście powinna być finansowana z następujących kluczowych przyczyn:</p> <p>- lepsza diagnoza i leczenie raka pęcherza moczowego:</p> <p>Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego stanowią u mężczyzn około 7% zachorowań, u kobiet 2% zachorowań. Jeżeli procedura fotodynamicznej cystoskopii w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza zostanie zastosowana podczas TURBT guzów pęcherza moczowego, uzyskamy - oprócz identyfikacji wszystkich zmian nowotworowych - możliwość ich pełnej resekcji i zabieg będzie w pełni doszczętny.</p> <p>Takie nowoczesne postępowanie wydłuża czas do wznowy choroby i zwiększa przeżywalność chorych na raka pęcherza moczowego. Fotouczulacz w TURBT charakteryzuje się wyższą czułością oraz porównywalną swoistością w porównaniu do obecnie stosowanej elektroresekcji przezcewkowej w świetle białym TURBT-WLD bez fotouczulacza. W związku z powyższym jego zastosowanie nie tylko zwiększa wykrywalność zmian nierozpoznananych podczas standardowych procedur diagnostycznych, ale również daje szansę na doszczętną resekcję nowotworu pęcherza moczowego i wydłużenie czasu do nawrotu choroby (istotnie statystycznie różnice w skuteczności TURBT-PDD vs TURBT-WLD w zakresie ryzyka nawrotu choroby, ryzyka wystąpienia guzów szczątkowych u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, a także w populacji o wysokim stopniu złośliwości nowotworu).”</p>	<p>“Nie widzę żadnych przyczyn, dla których wnioskowana technologia nie miałyby być finansowana ze środków publicznych.”</p>

4.2.3.5. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu

Tabela 13. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu

Ekspert	Opinia własna Eksperta
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>	<p>“Obecnie podstawową metodą służącą do rozpoznania i leczenia raka pęcherza moczowego w Polsce jest cystoskopia i elektroresekcja w świetle białym. Rak ten występuje jednak nie tylko w postaci zmian egzofitycznych, które widoczne są podczas zabiegu w świetle białym, ale także w postaci agresywnych zmian płaskich, np. <i>carcinoma in situ</i>, CIS i dysplazji komórkowych, które często pozostają niedostrzeżone podczas standardowego badania. Ponadto, w trakcie wykonywania standardowej procedury</p> <p>- cystoskopii bądź elektroresekcji - pominięte mogą zostać zmiany o bardzo małych rozmiarach, w tym zmiany, których lokalizacja jest nietypowa. Pominięcie zmienionych chorobowo obszarów pęcherza moczowego skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby, a to z kolei powoduje konieczność dalszego leczenia, obejmującego znacznie bardziej kosztowne metody terapii niż te stosowane na wcześniejszym etapie</p>

Ekspert	Opinia własna Eksperta
	<p>choroby. Należy zaznaczyć, że nawrót choroby pogarsza rokowanie pacjentów, zmniejszając tym samym szansę na całkowite wyleczenie, oraz zwiększając ryzyko zgonu.</p> <p>Nowoczesną metodą, umożliwiającą nie tylko operacyjne diagnozowanie, ale również leczenie (zabieg TURBT) pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego, jest procedura fotodynamiczna, polegająca na ocenie pęcherza moczowego w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu fotouczulacza.</p> <p>W Polsce jedynym dostępnym preparatem z tej grupy związków, posiadającym wskazanie obejmujące zarówno diagnostykę, jak i leczenie raka pęcherza moczowego w zabiegu TURBT, jest Hexvix (heksyl aminolewulinianu, HAL). Środowisko urologów w Polsce od kilku lat zabiega o możliwość wykonywania zabiegu TURBT z zastosowaniem Hexvixu. Od 2014 roku procedura cystoskopii fotodynamicznej w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix została wprowadzona rozporządzeniem Prezesa NFZ w ramach grupy JOP L26, to jest średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym, co nie rozwiązało problemu leczenia chorych na raka pęcherza moczowego i wykonywania zabiegu TURBT z zastosowaniem fotouczulacza, ponieważ zabieg ten nie jest finansowany ze środków publicznych, co potwierdza fakt braku takiego zabiegu w katalogu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Podsumowując, lekarz urolog może zdiagnozować podczas cystoskopii fotodynamicznej u pacjenta wszystkie zmiany nowotworowe w pęcherzu moczowym, nie ma jednak możliwości ich usunięcia tak samo precyzyjnego jak podczas rozpoznania, z powodu braku finansowania TURBT z podaniem Hexvixu.”</p>

4.2.3.6. Wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej procedury diagnostycznej

Tabela 14. Wskazania stosowane we wnioskowanej technologii (klinicznie akceptowalne)

Ekspert	Wskazania stosowane we wnioskowanej technologii (klinicznie akceptowalne)
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>	<p>„Wskazanie: rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej, wielogniskowy o agresywnym rozroście.”</p>

4.2.3.7. Technologie alternatywne

Tabela 15. Technologie alternatywne

Ekspert	Technologie alternatywne
<p>prof. dr hab. med. Piotr Chłosta Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego</p>	<p>„W procedurze fotodynamicznej, jako substancje fotouczulające wykorzystuje się następujące związki: kwas 5-aminolewulinowy (ALA), heksyl aminolewulinianu (HAL) oraz hipercynę. W Polsce, spośród powyżej wymienionych związków, zarejestrowany jest jedynie heksyl aminolewulinianu pod postacią produktu Hexvix. Jest on przeznaczony do lepszej diagnostyki i leczenia raka pęcherza moczowego.”</p>

4.3. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Opis metodyki

W dniach 25-27.06.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie uaktualniające rekomendacji klinicznych w bazach podstawowych i dodatkowych, które uwzględniały zarówno bazy zagraniczne, jak i polskie. Wyszukiwanie na stronach internetowych przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „blue light cystoscopy”, „white light cystoscopy”, „TURBT-PDD”, „bladder cancer” oraz „bladder tumor”. Dokonano także przeglądu poszczególnych zakładki na stronach internetowych baz. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na temat raka pęcherza moczowego oraz elektroresekcji przezcewkowej guza przy użyciu metody fotodynamicznej (TURBT-PDD). Przeszukane zostały następujące strony internetowe z rekomendacjami klinicznymi:

I. Bazy podstawowe:

- GIN – <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia – NICE – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia – NHMRC – <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja – Prescrire International (ang) – <http://www.prescrire.org/>
- Francja – Revue Prescrire – www.english.prescrire.org
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – <http://kce.fgov.be>
- NGC – National Guideline Clearinghouse – www.guideline.gov
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group – <https://www.guidelinecentral.com/>
- Strony www polskich towarzystw naukowych dla danej specjalności – Polskie Towarzystwo Urologiczne – <http://www.pturol.org.pl/>
- Strony www zagranicznych towarzystw naukowych danej specjalności –
 1. Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU)/European Association of Urology: <http://uroweb.org/>
 2. Dominikańskie Towarzystwo Urologiczne (DTU): <http://www.sdu.org.do/>
 3. Fińskie Towarzystwo Urologiczne (FTU)/Finnish Urological Society(FUA): <http://www.urologit.com/>
 4. Hiszpańskie Towarzystwo Urologiczne (HTU)/Spanish Association of Urology (AEU): <http://www.aeu.es/>
 5. Tureckie Towarzystwo Urologiczne (TTU)/Turkish Association of Urology (TAU): <http://www.uroturk.org.tr/>
 6. Hellenic Urological Association (HUA): <https://www.huanet.gr/>
- Szkocja SIGN – <http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>
- Trip DataBase – www.tripdatabase.com
- USA – AHRQ – <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- PUO – Polska Unia Onkologii (onkologia) – <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

II. Dodatkowe:

- Australia – RACGP – <http://www.racgp.org.au/guidelines>
- Australia – HealthInsite (Australian Government initiative) – http://www.healthinsite.gov.au/search/search_advanced_new.cfm?access=standard
- Dania – <http://www.irf.dk/>
- East Lancashire – <http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>
- ECRI Institute – <https://www.ecri.org>
- Embase – <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- EUROPA – EUCERD (The European Union Committee of Experts on Rare Diseases) – <http://www.eucerd.eu>
- GAIN – <http://gain-ni.org/Publications/Guidelines/index.asp>
- Kanada – http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=

- NHS Evidence – UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (DUETs) – <http://www.library.nhs.uk/duets/>
- Niemcy – Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
- Polska – Medycyna Praktyczna – www.mp.pl
- Polska – wydawnictwo Termedia – www.termedia.pl
- Pubmed – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Szwecja – the Swedish National Board of Health and Welfare – <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- USA – ICSI – https://www.icsi.org/guidelines_more/
- Włochy – <http://www.snlg-iss.it/>

W wyniku przeszukiwania powyższych baz odnaleziono 8 rekomendacji (NCCN 2017, AUA/SUO 2016, EAU 2015, Daneshmand 2014, ESMO – Bellmunt 2014, International Consultation on Urological Diseases 2012, Świat, PTOK/PUO 2013, PTU 2013). Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej procedury
<p>NCCN 2017 – Spiess, USA</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Bladder Cancer – Clinical Practice Guidelines in Oncology</p>	<p>TURBT/maksymalny TURBT (maximal TURBT) jest rekomendowany jako podstawowa opcja leczenia dla cT2, cT3 i cT4a. Zachowanie pęcherza przy maksymalnym TURBT i jednoczesnej chemioradioterapii jest generalnie zarezerwowane dla pacjentów z mniejszą izolacją guzów, węzłami ujemnymi (negative nodes), brakiem nowotworu <i>in situ</i>, brakiem wodonercza związanego z nowotworem i dobrą funkcją pęcherza przed leczeniem. TURBT można rozważyć dla pacjentów bez cystektomii.</p> <p>Pełne wizualnie i mikroskopowo TURBT wiąże się z lepszymi wynikami pacjentów. Cystoskopia z użyciem światła niebieskiego może być pomocna w identyfikowaniu zmian patologicznych niewidocznych w trakcie cystoskopii przy użyciu światła białego. W rekomendacji brak informacji dotyczących NBI.</p> <p>Źródło: http://www.jnccn.org/content/15/10/1240.full.pdf+html, dostęp: 29.06.2018 r.</p>
<p>American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO) – Sam, 2016</p> <p>Wytyczne są uaktualnieniem poprzednich wytycznych stworzonych przez Agencję ds. Badań i Jakości w Ochronie Zdrowia (AHRQ) w 2015 r.</p>	<p>Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer</p>	<p>Lekarz powinien zaproponować cystoskopię ze światłem niebieskim podczas TURBT u pacjenta z NMIBC, jeśli jest dostępna, w celu zwiększenia wykrywalności i zmniejszenia ryzyka nawrotów.</p> <p>Zastosowanie cystoskopii fluorescencyjnej poprawia wykrywanie raka urotelialnego, zwłaszcza CIS.</p> <p>Ryzyko nawrotu raka pęcherza moczowego zmniejsza się przy zastosowaniu cystoskopii fluorescencyjnej w porównaniu z WLC.</p> <p>Chociaż w niektórych z badań klinicznych stosowano kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA), nie jest on zatwierdzony przez FDA, a heksaminolewulinian (HAL) jest obecnie jedynym zatwierdzonym w USA i Europie środkiem do stosowania z BLC.</p> <p>Koncentrując się na badaniach, w których stosowano tyko HAL, cystoskopia fluorescencyjna wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu raka pęcherza.</p> <p>Źródło: http://www.auanet.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer-(aua/suo-joint-guideline-2016) dostęp: 28.06.2018 r.</p>
<p>European Association of Urology 2017 edition Guidelines</p> <p>Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)</p> <p>Wytyczne są uaktualnieniem poprzednich wytycznych Europejskiego</p>	<p>Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS)</p>	<p>Celem TURB w Ta, T1 BC jest dokonanie prawidłowej diagnozy i całkowite usunięcie wszystkich widocznych zmian. Jest to kluczowa procedura w diagnostyce i leczeniu RPM. TURB powinien być wykonywany systematycznie w poszczególnych krokach. Standardowo cystoskopię i TURB wykonuje się przy użyciu białego światła. Stosowanie białego światła może prowadzić do pominięcia zmian, które są obecne, ale niewidoczne.</p> <p>Rozpoznanie fotodynamiczne (PDD) wykonuje się za pomocą światła fioletowego po podaniu dopęcherzowym 5-aminolewulinowym kwas (ALA) lub kwas heksaminolewulinowy (HAL). Zostało potwierdzone, że biopsja i resekcja kierowana fluorescencją jest bardziej czuła niż konwencjonalne procedury wykrywania nowotworów złośliwych, szczególnie dla CIS. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie PDD miała wyższą czułość niż cystoskopia z użyciem światła białego w zbiorczych szacunkach dla analiz zarówno na poziomie pacjenta (92% vs 71%), jak i na poziomie biopsji (93% vs 65%). Diagnostyka fotodynamiczna miała mniejszą swoistość niż endoskopia z białym światłem (63% vs 81%). Falszywa aktywność może być wywołana w wyniku zapalenia lub niedawnego TURB oraz w ciągu pierwszych trzech miesięcy po podaniu BCG.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej procedury
Towarzystwo Urologicznego (EAU)		<p>Korzystny wpływ HAL częstość nawrotów u pacjentów z TURB został potwierdzony przez wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie i opartą na surowych danych metaanalizę kontrolowanych prób. W metaanalizie HAL stwierdzono wzrost wykrywalności zmian nowotworowych we wszystkich grupach ryzyka oraz bezwzględne zmniejszenie częstości nawrotów o < 10% w ciągu 12 miesięcy. Korzystny wpływ fluorescencyjnej cystoskopii z HAL na częstość nawrotów u pacjentów z TURB i wczesnym dopęcherzowym wkropleniem chemioterapii nie został potwierdzony przez dwa prospektywne badania z randomizacją. W prospektywnej kontrolowanej analizie pacjentów otrzymujących wczesne wkraplanie, w rzeczywistych warunkach klinicznych, potwierdzono korzystny wpływ HAL na wczesny nawrót w przypadku nowotworów o niskim i średnim stopniu ryzyka. Wartość TURB pod kontrolą fluorescencji w celu poprawy wyników w stosunku do szybkości progresji, przeżycia i leczenia klinicznego pozostaje do wykazania.</p> <p>Rekomendacje: Powinno się pobrać biopsję z nieprawidłowo wyglądającego urotelium. Biopsje z normalnie wyglądającej błony śluzowej są zalecane, gdy cytologia moczu jest dodatnia lub spodziewa się wysokiego ryzyka guza egzofitycznego (który nie wygląda brodawkowato) [high-risk exophytic tumour is expected (nonpapillary appearance)]. Jeśli dostępny jest sprzęt, należy stosować biopsję pod kontrolą fluorescencji (fluorescence-guided). – Siła rekomendacji B</p> <p>Źródło: http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf dostęp: 07.08.2018 r.</p>
<p>Daneshmand 2014*, USA</p> <p>Wytczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	Hexaminolewulina te blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA	<p>Cystoskopia w świetle niebieskim z użyciem heksylu aminolewulinianu (HAL-BLC) powinna być rozważona do stosowania przy wstępnej ocenie nowotworu nienaciekającego mięśniówki pęcherza moczowego, monitorowania nawrotów nowotworu, diagnozy u pacjentów z dodatnim wynikiem badania cytologicznego moczu, ale negatywnym wynikiem WLC, oceny zaawansowania nowotworu.</p> <p>Źródło: http://www.nature.com/nrurol/journal/vaop/ncurrent/abs/nrurol.2014.245.html, dostęp: 28.06.2018 r.</p>
<p>ESMO – Bellmunt 2014, Europa</p> <p>Wytczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>Wykonanie ultrasonografii pęcherza moczowego często daje podstawy do podejrzenia występowania raka pęcherza, jednakże ostateczna diagnoza opiera się na cystoskopii i ocenie wyciętych tkanek. Cystoskopia oraz zabieg TURBT w znieczuleniu powinny być wykonywane wg wystandaryzowanego protokołu.</p> <p>W rekomendacji brak szczegółów dotyczących sposobu przeprowadzania cystoskopii, zarówno jako procedury tylko diagnostycznej jak i wykonywanej w ramach zabiegu TURBT – nie odniesiono się do procedury fotodynamicznej (PDD) i stosowania heksylu aminolewulinianu.</p> <p>Źródło: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl3/iii40.full.pdf, dostęp: 28.06.2018 r.</p>
<p>PTOK/PUO 2013, - Stelmach, Polska</p> <p>Wytczne są uaktualnieniem poprzednich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU)</p>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Nowotwory układu moczowo-płciowego	<p>Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa: Ostateczne rozpoznanie wykryty (raka pęcherza moczowego) zależy od badania cystoskopowego i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego przy użyciu metody TURBT. Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii nowotworu oraz liczby i umiejscowienia zmian w pęcherzu moczowym.</p> <p>Jeśli nowotwór został wykryty na podstawie badań obrazowych lub wynik badania cytologicznego osadu moczu jest dodatni, można odstąpić od cystoskopii ambulatoryjnej oraz zakwalifikować chorego do cystoskopii i biopsji lub TURBT w znieczuleniu. Ponowną TURBT po 2–6 tygodniach od inicjującej zaleca się w przypadkach niedoszczętnego pierwszego zabiegu lub wykrycia na podstawie badania makroskopowego skrawków pochodzących z pierwszej TURBT nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu zaawansowania T1. Do oszacowania rozległości procesu nowotworowego zaleca się zarówno biopsję kleszczykową guza, jak i wykonaną metodą TURBT.</p> <p>Wycinki ze sterczowego odcinka cewki moczowej należy pobrać każdorazowo w przypadku Tis (<i>tumour in situ</i>) pęcherza, ponieważ często współistnieje on z Tis cewki tylnej. U chorych ze zmianami w pęcherzu podejrzanymi o obecność naciekania (na podstawie cystoskopii i badań obrazowych), którzy wstępnie akceptują radykalne leczenie chirurgiczne, alternatywą TURBT może być przezcewkowa biopsja rdzeniowa (TUcoreBxBT, <i>transurethral core biopsy of bladder tumour</i>).</p> <p>W rekomendacji brak szczegółów dotyczących sposobu przeprowadzania cystoskopii, zarówno jako procedury tylko diagnostycznej jak i wykonywanej w ramach zabiegu TURBT – nie odniesiono się do procedury fotodynamicznej (PDD) i stosowania heksylu aminolewulinianu.</p> <p>W rekomendacji autorzy wskazują jedynie, iż wstępne badania udowodniły poprawę wykrywalności nowotworów w trakcie biopsji i resekcji wspomaganych NBI. Wyniki te powinny być potwierdzone w dużych badaniach prowadzonych przez wiele ośrodków.</p> <p>Źródło: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK201307Nowotwory%20układu%20moczowo-plciowego.pdf, dostęp: 28.06.2018 r.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej procedury
<p>PTU 2013</p> <p>Wytyczne opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za zgodą European Association of Urology</p>	<p>Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS)</p>	<p>Przezcewkowa resekcja – w przypadku Ta i T1 jej celem jest postawienie właściwego rozpoznania i usunięcie wszystkich widocznych zmian. Jest procedurą kluczową w diagnozowaniu i leczeniu. TURBT powinien być przeprowadzony w sposób systematyczny i według określonych zasad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed zabiegiem wykonanie badania oburęcznego w znieczuleniu ogólnym lub lędźwiowym; • Rektoskop wprowadzany pod kontrolą wzroku z oceną całej cewki moczowej; • Ocena całej powierzchni błony śluzowej pęcherza; • Jeśli są wskazania – biopsja odcinka sterczowego cewki; • Jeśli są wskazania – biopsja ściany pęcherza kleszczykami; • Wycięcie guza. <p>Sposób wycięcia zależy od rozmiaru zmiany. Pobrane tranki z poszczególnych biopsji oraz resekowane części muszą zostać przekazane do anatomopatologa w osobnych pojemnikach i osobno oznaczone. Całkowite i prawidłowo wykonane przezcewkowe wycięcie guza jest warunkiem osiągnięcia dobrego rokowania. Doświadczenie chirurgiczne może poprawić wyniki resekcji.</p> <p>Diagnozowanie fotodynamiczne (PDD) wykonuje się z zastosowaniem światła fioletowego po uprzednim podaniu wlewkii dopęcherzowej z kwasu 5-ALA lub HAL. Potwierdzono już, że w celu wykrycia guzów złośliwych, a szczególnie CIS, biopsja w obecności światła fluorescencyjnego oraz resekcja charakteryzują się większą czułością niż procedury konwencjonalne.</p> <p>Na podstawie przeglądu literatury oraz metaanalizy stwierdzono, że PDD wykazuje się większą czułością niż endoskopia w świetle białym, zbiorcze szacunki dla obu grup pacjentów wynoszą 92% vs 71% i biopsji 93% vs 65%. PDD charakteryzowało się niższą swoistością niż endoskopia w świetle białym (63% vs 81%). Falszywy wynik pozytywny może być spowodowany zapaleniem a bo niedawno wykonanym wycięciem, może też być uzyskiwany w okresie pierwszych trzech miesięcy po wlewkach BCG (LE: 3).</p> <p>Prospektywne badania randomizowane oceniające wpływ i skuteczność ALA w świetle fluorescencyjnym, stosowanym przy resekcji, na częstość wznów raka dały wyniki kontrowersyjne.</p> <p>Duże, prospektywne badanie randomizowane dotyczące HAL prowadzone w wielu ośrodkach, które porównało HAL w świetle fluorescencyjnym przy TURB do standardowego TURB, wykazało zmniejszenie wznów o 9% w okresie 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia wznowy wydłużyła się z 9,4 miesiąca dla światła białego do 16,4 miesięcy dla HAL przy medianie obserwacji odpowiednio 53 i 55 miesięcy (LE: 1b). Wpływ cystoskopii fluorescencyjnej na poprawę wyników progresji lub przeżywalności nadal wymaga zbadania i oceny.</p> <p>PDD poprawia stopień wykrywalności guza, szczególnie w przypadkach CIS. Wykazano, że TURB w asyście światła HAL, ale nie ALA, charakteryzowała się zwiększeniem rozpoznania częstości wznowy raka. Zaleca się stosowanie diagnostyki fotodynamicznej u tych pacjentów, u których podejrzewa się guz wysokiego stopnia złośliwości, np. do wykonania biopsji u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania cytologicznego lub u pacjentów z guzem wysokiego stopnia. Przy rozważaniu wykonania PDD należy jednak wziąć pod uwagę dodatkowe koszty urządzeń oraz wlewkii dopęcherzowej.</p> <p>Biopsja z użyciem PDD winna być zastosowana zamiast randomowej, kiedy podejrzewa się raka śródnabłonkowego pęcherza (CIS) lub guza wysokiego ryzyka (pozytywna cytologia, nawrotowy guz po uprzednim wycięciu raka wysokiego ryzyka). – stopień zalecenia B.</p> <p>Źródło: http://pturol.org.pl/Image/files/Guidelines%20CALOSC%20.pdf, dostęp 20.08.2018</p>
<p>International Consultation on Urological Diseases 2012, Świat</p> <p>Wytyczne powstały na podstawie konsensusu eksperckiego</p>	<p>Bladder Cancer. 2nd International Consultation on Bladder Cancer - Vienna</p>	<p>Cystoskopia fluorescencyjna (diagnostyka fotodynamiczna, PDD) może poprawić wizualizację nowotworów pęcherza moczowego w porównaniu do standardowej WLC. Tym samym prowadzić do redukcji częstości występowania guzów resztkowych przy pierwszej cystoskopii kontrolnej i w niektórych przypadkach zmniejszyć częstość nawrotów.</p> <p>Nowotwór nienaciekający mięśniówką pęcherza moczowego (NMIBC) związany jest ze znaczącym ryzykiem nawrotów, stąd konieczne jest dożywotnie monitorowanie pacjentów. PDD może poprawić wykrywalność zmian, szczególnie CIS, kompletność resekcji, i – co najważniejsze – zmniejszyć ryzyko nawrotów NMIBC.</p> <p>W rekomendacji wprost odniesiono się jedynie do stosowania kwasu 5-aminolewulinowego, ale w opisie skuteczności PDD rekomendacja odwołuje się do badań dotyczących heksylu aminolewulinianu stosowanego w TURBT z PDD.</p> <p>Źródło: http://www.icud.info/bladdercancer2nd.html, dostęp 28.06.2018 r.</p>

* Dostęp jedynie do abstraktu

Podsumowanie

Rekomendacje, w których zawarto informacje o zastosowaniu diagnostyki fotodynamicznej, wskazują, iż zastosowanie fotouczulacza w świetle niebieskim może być pomocne w ujawnieniu zmian, które nie są widoczne w świetle białym – powinno się rozważyć cystoskopię w świetle niebieskim, by poprawić wizualizację nowotworów pęcherza moczowego.

4.3.2. Rekomendacje i wytyczne refundacyjne

Opis metodyki

W dniach 27–29.06.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie uaktualniające rekomendacji refundacyjnych na stronach internetowych zagranicznych agencji HTA i instytucji działających w ochronie zdrowia. Wyszukiwanie na stronach internetowych przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „blue light cystoscopy”, „white light cystoscopy”, „TURBT-PDD”, „bladder cancer” oraz „bladder tumor”. Dokonano także przeglądu poszczególnych zakładki na stronach internetowych zagranicznych agencji HTA i instytucji działających w ochronie zdrowia. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na temat raka pęcherza moczowego oraz elektroresekcji przezcewkowej guza przy użyciu metody fotodynamicznej (TURBT-PDD). Przeszukane zostały następujące strony internetowe zagranicznych agencji HTA i 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/>
- 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/>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron odnaleziono 2 rekomendacje (NICE 2015, HAS 2018). Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>HAS 2018, Francja</p>	<p>HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale</p>	<p>Diagnostyka pod kontrolą fluorescencji w świetle niebieskim jest leczeniem drugiej intencji, po cystoskopii w świetle białym. Diagnostyka służy optymalizacji postępowania terapeutycznego w raku pęcherza moczowego bądź jego dużym podejrzeniu. Komisja uważa, że stosowanie Hexvixu powinno być zarezerwowane dla sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza resekcja przy pierwszej diagnozie dla wszystkich przypadków raka nienaciekającego na błonę mięśniową z wyjątkiem występowania guza pojedynczego, mniejszego niż 3 cm z normalnym wynikiem cytologii moczu; • Druga resekcja przy pierwszej diagnozie tylko w przypadku gdy cytologia moczu prezentuje podejrzenie występowania nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego o dużej złośliwości i cystoskopia w świetle białym nie ujawnia zmiany brodawkowatej (poszukiwanie CIS); • Nawrót nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego początkowo zaklasyfikowanego jako niskiego ryzyka, we wszystkich sytuacjach; • Nawrót nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego początkowo zaklasyfikowanego jako średniego ryzyka, tylko w przypadku nawrotów mniejszych niż 3 cm oraz przypuszczalnie stadium Ta i niższe (negatywna cytologia moczu); • Nawrót nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego początkowo zaklasyfikowanego jako wysokiego ryzyka tylko wtedy, gdy na podstawie wyniku cytologii moczu podejrzewa się obecność guza o wysokim stopniu złośliwości i cystoskopia w świetle białym nie ujawnia obecności guza brodawkowatego (poszukiwanie CIS). <p>Podawanie preparatu Hexvix musi odbywać się w odpowiedniej strukturze opieki.</p> <p>Komisja opowiada się za utrzymaniem rejestracji na liście produktów leczniczych specjalnego przeznaczenia we wskazaniu i dawkach dopuszczonych do obrotu. (La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.)</p> <p>Komisja uznając, że lek ten ma zastosowanie w diagnostyce związanej z optymalizacją postępowania terapeutycznego (resekcji) w przypadku rozpoznanego lub wysoce podejrzanego raka pęcherza, zaleca, aby podawanie preparatu Hexvix było przeprowadzane w odpowiedniej strukturze opieki. W związku z tym dostępność Hexvixu na liście leków refundowanych osobom ubezpieczonym jest nieuzasadniona, a Komisja wydaje negatywną opinię odnośnie utrzymania preparatu Hexvix na tej liście.</p> <p>Źródło: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15920_HEXVIX_PIC_RI_REEVAL_Avis3_CT15920.pdf, dostęp 20.08.2018</p>
<p>NICE 2015, Wielka Brytania</p>	<p>Bladder cancer: diagnosis and management</p>	<p>NICE rekomenduje stosowanie u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego procedury TURBT (Transurethral Resection of Bladder Tumor) w świetle białym uzupełnionej o diagnostykę fotodynamiczną (Photodynamic Diagnosis – PDD), obrazowanie wąską wiązką światła (Narrow Band Imaging – NBI), cytologię lub testy markerów nowotworowych moczu (np. ImmunoCyt, FISH, NMP22). Dowody naukowe sugerują wzmocnienie diagnostycznych właściwości WLC (White Light Cystoscopy) poprzez dodanie PDD lub NBI, ale ze względu na brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących te dwie metody, nie można określić, która z nich jest skuteczniejsza. Z tego względu NICE rekomenduje obie metody na równi, równocześnie wskazując na konieczność przeprowadzania badań porównujących PDD i NBI.</p> <p>Przedstawione rekomendacje mogą wpłynąć na poprawę dokładności diagnostycznej cystoskopii, co w efekcie może wpłynąć na mniejszą liczbę nawrotów choroby, a przez to na mniejszą liczbę zabiegów wykonywanych metodą TURBT. Poprawa czułości ma większe znaczenie dla pacjenta niż możliwość otrzymania wyników fałszywie dodatnich. Powyższe rekomendacje mogą wiązać się ze wzrostem kosztów spowodowanych zwiększeniem stosowanych zabiegów przy użyciu metody PDD, NBI lub testów markerów nowotworowych moczu, a także kosztów związanych z większą liczbą biopsji. Z drugiej strony lepsza diagnostyka i zmniejszenie liczby nowotworów i guzów resztkowych potencjalnie wiąże się z oszczędnościami.</p> <p>Mając na uwadze powyżej przedstawione dowody ekonomiczne, eksperci NICE uważają, że przedstawione wyżej rekomendacje będą efektywne pod względem kosztowym w dłuższym horyzoncie czasowym.</p> <p>W rekomendacji jako dowody naukowe dotyczące skuteczności PDD przedstawione zostały wyniki badań, w których zastosowano heksyl aminolewulinianu.</p> <p>Źródło: http://www.nice.org.uk/guidance/ng2, dostęp: 28.06.2018 r.</p>
<p>CADTH, Kanada</p>	<p>–</p>	<p>Na stronie http://www.cadth.ca/ odnaleziono jedynie listę wytycznych dotyczących stosowania cystoskopii u pacjentów z problemami urologicznymi (Rapid Response Report: Reference List)</p> <p>https://www.cadth.ca/cystoscopy-diagnosis-patients-urological-issues-guidelines, dostęp: 28.06.2018 r.</p>

Podsumowanie

Odnalezione rekomendacje wskazują, że stosowanie cystoskopii w świetle niebieskim wiąże się z poprawą dokładności diagnostycznej (wykrywalności guzów), co może wpłynąć na mniejszą liczbę nawrotów choroby. NICE podkreśla, iż dzięki temu stosowanie PDD może potencjalnie wiązać się z oszczędnościami.

4.3.3. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

Opis metodyki

W dniach 02–03.07.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie zaleceń postępowania w leczeniu RPM na stronach rządowych Australii, Niemiec, Wielkiej Brytanii (UK), USA oraz Szwecji. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „management and treatment of bladder cancer”, „diagnosis and management of bladder cancer”, „guidance-based management of bladder cancer”. Jako kryterium włączenia materiałów do analizy przyjęto występowanie informacji na temat stosowanych metod w leczeniu raka pęcherza moczowego. Przeszukane zostały następujące strony internetowe:

- Australia: <https://www.cancer.org.au/>
- Niemcy: <https://www.awmf.org/>
- Wielka Brytania (UK): <https://www.nhs.uk/>
- USA: <http://www.auanet.org/>
- Szwecja: <https://www.socialstyrelsen.se/>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron internetowych odnaleziono dokumenty w formacie pdf i na ich podstawie opisano zalecenia postępowania w leczeniu RPM, które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zalecenia postępowania w leczeniu RPM

Państwo	Zalecenia postępowania w leczeniu RPM
Australia	<p>W przypadku osób z nienaciekającym błony mięśniowej rakiem pęcherza moczowego wykonywana jest procedura nazywana przezcewkową elektroresekcją guza pęcherza (TURBT).</p> <p>Odbywa się to podczas cystoskopii w znieczuleniu ogólnym przy użyciu cystoskopu umieszczanego w pęcherzu poprzez cewkę moczową. Procedura zajmuje 15-40 minut i nie obejmuje żadnych zewnętrznych nacięć ciała.</p> <p>Chirurg może użyć pętli elektrycznej na cystoskopie, aby usunąć guz przez cewkę moczową. Inne metody niszczenia komórek raka obejmują niszczenie podstawy guza za pomocą cystoskopu (fulguracja) lub za pomocą wysokoenergetycznego lasera.</p> <p>Brak informacji dotyczących PDD oraz NBI.</p> <p>Źródło: https://www.cancer.org.au/about-cancer/types-of-cancer/bladder-cancer.html#jump_5, dostęp: 02.07.2018 r.</p>
Niemcy	<p>Cystoskopia pęcherza w świetle białym (WLC) jest standardem w pierwotnej diagnostyce raka pęcherza moczowego. Czułość i swoistość cystoskopii z użyciem białego światła w wykrywaniu raka pęcherza jest ograniczona w szczególności do rozpoznania drobnych guzów brodawkowatych i raka in situ (Cis).</p> <p>TURBT wspomagany fluorescencyjnie z heksyloaminolewulinianem należy stosować u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none">- guzami wielogniskowymi,- i/lub guzami o wysokim stopniu złośliwości w przeszłości,- i/lub podejrzenie raka in situ (np. dodatnia cytologia moczu). <p>procedurę przeprowadza się dodatkowo.</p> <p>Jeśli nie planuje się cystektomii, należy dokonać resekcji u pacjentów z nienaciekającym błony mięśniowej raka pęcherza moczowego z następującą konfiguracją:</p> <ul style="list-style-type: none">- w guzach, w których pierwotna resekcja była niepełna,- jeśli w początkowej resekcji w badaniu histopatologicznym nie wykryto naciekania mięśnia, z wyjątkiem niskiego stadium pTa,- w guzach pT1,- dla wszystkich nowotworów o wysokim stopniu złośliwości, z wyjątkiem tych z pierwotnym rakiem in situ (pTis). <p>Oprócz diagnostyki fotodynamicznej, zastosowanie obrazowania wąskopasmowego (NBI) umożliwia poprawę współczynnika wykrywalności w porównaniu z cystoskopią w świetle białym. Badania porównawcze między PDD i NBI nie są dostępne, z tego względu nie można zalecić zastosowania procedury. Niemal całkowity brak danych na temat postępów i wskaźników nawrotów obecnie nie pozwala na ogólne zalecenie tej techniki.</p> <p>Źródło: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038oI_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf, dostęp: 03.07.2018 r.</p>

UK	<p>W przypadku niskiego ryzyka nienaciekającego błony mięśniowej raka pęcherza moczowego leczenie odbywa się poprzez wykonanie przezcewkowej elektroresekcji (TURBT). Procedura może być wykonywana podczas pierwszej cystoskopii, gdy próbki tkanek są pobierane do badań.</p> <p>TURBT przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym. Chirurg przy użyciu cystoskopu może zlokalizować widoczne guzy i odciąć je od wyściółki pęcherza. Rany są uszczelniane (kauteryzowane) przy użyciu łagodnego prądu elektrycznego i następnie zakładany jest cewnik do usuwania krwi lub pozostałości (debris) z pęcherza przez kilka następných dni.</p> <p>Brak informacji dotyczących PDD oraz NBI.</p> <p>Źródło: https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/treatment/#non-muscle-invasive-bladder-cancer, dostęp: 02.07.2018 r.</p>
USA	<p>Przy wstępnym rozpoznaniu raka pęcherza moczowego u pacjenta lekarz powinien wykonać całkowitą wizualną resekcję guza (-ów) pęcherza moczowego (gdy jest to technicznie wykonalne).</p> <p>W przypadku pacjenta z rozpoznaniem NMIBC, z prawidłową cystoskopią i dodatnim wynikiem cytologii, lekarz powinien brać pod uwagę udoskonalone techniki cystoskopowe (cystoskopia ze światłem niebieskim – jeśli są dostępne), uretroskopię lub biopsję losową pęcherza moczowego, aby zwiększyć wykrywalność i zmniejszyć częstość nawrotów.</p> <p>W przypadku pacjentów z NMIBC lekarz może rozważyć zastosowanie NBI w celu zwiększenia wykrywalności i zmniejszenia nawrotów.</p> <p>Źródło: http://www.aunet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-(2016)#x2517, dostęp: 02.07.2018 r.</p>
Szwecja	<p>Przy podejrzeniu raka pęcherza moczowego, urolog zwykle wykonuje cystoskopię cewki moczowej i pęcherza moczowego podczas pierwszej wizyty. W większości przypadków badanie wystarcza do wykrycia guza i podjęcia decyzji o leczeniu. Na podstawie cystoskopii urolog określa, czy konieczna jest resekcja przezcewkowa - która często służy zarówno jako narzędzie diagnostyczne, jak i procedura chirurgiczna. Prawie wszystkie guzy pęcherza moczowego są leczone za pomocą przezcewkowej resekcji. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, u większości pacjentów z nowotworem T1 powinna być również podana chemioterapia dopęcherzowo lub zastosowana immunoterapia w celu zapobiegania nawrotom i postępowi choroby. Odstąpienie od tej metody jest możliwe u pacjentów ze współistniejącymi chorobami i bardzo zaawansowanym wiekiem.</p> <p>Brak informacji dotyczących PDD oraz NBI.</p> <p>Źródło: https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artike katalog/Attachments/18641/2012-3-15.pdf, dostęp: 03.07.2018 r.</p>

Podsumowanie

Wytyczne odnalezione w wyniku przeglądu rozwiązań międzynarodowych w większości nie odnoszą się do stosowania diagnostyki fotodynamicznej. Wytyczne niemieckie zalecają stosowanie procedury z fotouczulaczem w świetle niebieskim w określonych przypadkach. Wytyczne amerykańskie wskazują, że jeśli są dostępne udoskonalone techniki cystoskopowe (cystoskopia w świetle niebieskim), należy je rozważyć by zwiększyć wykrywalność i zmniejszyć ilość nawrotów.

4.4. Alternatywne technologie medyczne

4.4.1. Opis wybranych technologii alternatywnych

Zgodnie z KPZ „Technologią potencjalnie alternatywną dla poprawy wykrywania i leczenia ukrytych, niewidzialnych, ale groźnych i agresywnych postaci nienaciekającego RPM może być cystoskopia z zastosowaniem specjalnych instrumentów (źródła światła i optyk) umożliwiających oglądanie zmian w pęcherzu przy pomocy innej długości światła, tzw. wąską wiązką. Metoda ta – Narrow Band Imaging (NBI) jest bardzo kosztowna ze względu na konieczność zakupu tej niezwykle drogiej aparatury dla przeprowadzania tych zabiegów. Nie rozstrzyga to jednak obecności raka śródnabłonkowego.”

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących Elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) dokonano przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE (via PubMed), Embase (Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.07.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale Załączniki. Należy zaznaczyć, iż wyszukiwanie było wyszukiwaniem uaktualniającym w odniesieniu do raportu Wydziału OT z 2015 r. nr: AOTM-OT-4351-10/2015: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna. Ponadto, strategia wyszukiwania została opracowana w taki sposób, aby nie pominąć żadnej z substancji stosowanych jako fotouczulacze. Strategia nie była ukierunkowana na konkretną substancję czynną.

W toku prowadzonych analiz uznano za zasadne wykluczenie publikacji, które opisywały zastosowanie kwasu 5-ALA, ze względu na brak możliwości zastosowania ww. substancji w ocenianej procedurze (brak rejestracji na terenie RP we wskazaniu określonym w KPZ).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z nienaciekającym błonę mięśniową guzem pęcherza moczowego zakwalifikowani do zabiegu TURBT.

Interwencja: elektroresekcja przezcewkowa w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD).

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dowolne związane z pacjentem (wydłużenie czasu do następnego nawrotu choroby, zmniejszenie liczby nawrotów, 5-letnie przeżycie bez nawrotu) oraz dowolne związane ze skutecznością, jakością, a także efektywnością ww. procedury.

Typ badań: wykluczano abstrakty konferencyjne, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.

Inne: publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej, w języku polskim i angielskim.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór publikacji do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania uaktualniającego Agencji odnaleziono 4 badania pierwotne: Bach 2017, Gallagher 2017, Lacetera 2017, Mariappan 2015. Odwołano się również do badań opisanych w raporcie nr: AOTM-OT-4351-10/2015: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna. Na tej podstawie sformułowano wnioski, zaś wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bach 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie OPTIC III zostało sfinansowane przez Ipsen Pharma, Niemcy</p>	<p><u>Cel:</u> ocena dodatkowego wykrycia NMIBC z HALC w porównaniu z samą WLC opartą na zmianach u pacjentów poddawanych TURBT, poprzez analizę wskaźnika wykrywalności za pomocą HALC i WLC w porównaniu z samym WLC.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> - obserwacyjne, - komparatywne, - kontrolowane, - dwuramiennie, - wieloośrodkowe (30 ośrodków), - międzynarodowe (Niemcy), - dane zbierane prospektywnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> maj 2013 – kwiecień 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> zbadanie pacjentów przy użyciu HALC</p> <p><u>Komparator:</u> zbadanie pacjentów przy użyciu WLC</p> <p><u>Dawka:</u> roztwór heksaminolewulinianu (50 ml 8 mmol/l)</p> <p><u>Podanie:</u> roztwór powinien być wkroplony do pęcherza przez cewnik i zatrzymany ≥ 1 godz.</p> <p><u>Badanie:</u> po opróżnieniu pęcherza, badanie przy użyciu niebieskiego światła należy rozpocząć <3 godziny po wkropleniu. Cały pęcherz został zbadany i zmapowany przy użyciu białego światła, później przy użyciu niebieskiego światła i wykonano biopsje zmapowanych zmian.</p> <p><u>Grupa:</u> 403 pacjentów</p> <p><u>Inne:</u> - kryteria włączenia i wykluczenia były zgodne z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. - dla każdego pacjenta zastosowano elektroniczny formularz raportu przypadku (eCRF); do eCRF, badacz wpisał zebrane dane, za których ważność był odpowiedzialny.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> - test McNemara wykorzystano do przetestowania hipotezy zerowej o równej czułości (rTPF = 1). rTPF oszacowano (z 95% CI), aby ocenić główny cel, oceniając wpływ HALC i WLC w porównaniu z samym WLC na wykrywanie NMIBC. - Pearson-Clopper 95% CI obliczono dla tych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. - analiza post hoc obejmowała ocenę dodatkowego wykrycia uszkodzenia CIS za pomocą HALC plus WLC w porównaniu z samą WLC oraz liczbę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z podejrzeniem NMIBC (non-muscle invasive bladder cancer) ze wskazaniem do wykonania zabiegu TURBT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - re-TURBT (kontrolny TURBT) 4–6 tygodni po pierwszym zabiegu TURBT, - terapia Bacillus Calmette-Guérin (BCG) lub mitomycyna/ dopęcherzowa chemioterapia, która odbyła się ≤ 12 tygodni wcześniej, - pacjenci z porfiwią; (zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego), - pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub dowolną substancję pomocniczą (zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> 403 pacjentów z podejrzeniem NMIBC zostało przebadanych przy użyciu HALC w porównaniu z samą WLC.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 1. AEs, 2. Czułość, 3. Swoistość, 4. Stosunek wyników prawdziwie dodatnich (rTPF), 5. Stosunek wyników fałszywie dodatnich (rFPF), 6. Wskaźnik wykrywalności zmian.</p> <p><u>Pozostałe:</u> 1. Ocena odsetka wykrywalności za pomocą HALC plus WLC w porównaniu z samą WLC dla grup ryzyka zgodnie z wynikami EORTC. 2. Częstość wykrywania i częstość fałszywie dodatnich wyników porównywano także na poziomie pacjenta pomiędzy HALC plus WLC i samą WLC.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gallagher 2017 <u>Źródło finansowania:</u> to badanie nie było finansowane</p>	<p>NNT potrzebną, aby skorzystać z dodatkowego badania za pomocą HALC.</p> <p><u>Cel:</u> porównanie odsetka nawrotów po 3 latach (RR-3 lata) w przypadku raka NMIBC pomiędzy dobrej jakości (GQ) PDD-TURBT i dobrej jakości TURBT w świetle białym (GQWL-TURBT), gdzie PDD jest stosowane w rutynowej praktyce dla wszystkich nowych nowotworów.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne, - komparatywne, - kontrolowane, - dwuramienne, - jednośrodkowe, - jednonarodowe (Wielka Brytania), - dane zbierane prospektywnie. <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 lata - 2007–2010</p> <p><u>Interwencja:</u> WL-TURBT: 438</p> <p><u>Komparator:</u> PDD-TURBT: 370</p> <p><u>Grupa:</u> 808 pacjentów</p> <p><u>Inne:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali mitomycynę C w ciągu 24 godzin od wykonania zabiegu TURBT, o ile nie było przeciwwskazań do podania.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średni okres wolny od nawrotów oceniano za pomocą analizy Kaplan-Meier i testu log-rank. - współczynniki nawrotu i postępu nowotworu porównywano za pomocą testu Chi-kwadrat i dopasowania analiz pary za pomocą testu McNemara. - mediany (25, 75) zostały porównane za pomocą testu U Manna-Whitneya. - analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu do analiz statystycznych SPSS v21. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci zostali włączeni do analizy tylko wtedy, gdy mieli wykonany pierwszy zabieg TURBT dla nowej zmiany NMIBC i wszystkie poniższe kryteria jakościowe zostały spełnione, tzn.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wykonanie resekcji znajdowało się w wykazie/rejestrze lub było wykonywane pod ścisłym nadzorem konsultanta, 2. stosowano wystandaryzowaną metodę mapowania pęcherza przy użyciu cystoskopii, 3. TURBT wykonywano w celu całkowitego usunięcia wszystkich widocznych guzów i udokumentowania tego, 4. mięsień wypieracza miał być pobrany i potwierdzony histologicznie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci zostali wykluczeni z analizy punktu końcowego, jeśli nie mieli udokumentowanego nawrotu i zostali wyłączeni w wyniku obserwacji, zmarli, wymagali opieki paliatywnej lub stali się niezdolni do pracy.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Grupa 808 pacjentów, u których rozpoznano nową zmianę NMIBC została podzielona na 2 grupy, u których wykonano:</p> <p><u>Grupa A:</u> WL-TURBT: 438 pacjentów,</p> <p><u>Grupa B:</u> PDD-TURBT: 370 pacjentów.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 1. Odsetek nawrotów po 3 latach (RR-3 lata). Nawrót definiowano jako histologicznie potwierdzony nowotwór występujący w dowolnym czasie po pierwszym (uznanym za kompletny) TURBT, w tym w re-TURBT.</p> <p><u>Pozostałe:</u> 1. Progresja do MIBC, 2. Ocena stopnia zaawansowania i / lub stadium w porównaniu z początkową resekcją.</p>
<p>Lacetera 2017 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p><u>Cel:</u> ocena dokładności diagnostycznej cystoskopii z użyciem światła niebieskiego po podaniu heksyloaminolewulinianu (HAL) w porównaniu ze standardową cystoskopią z użyciem białego światła (WLC) w codziennej praktyce.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne, - komparatywne, - kontrolowane, - jednoramienne, - jednośrodkowe, - jednonarodowe (Włochy), - dane zbierane prospektywnie. <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 lat – od stycznia 2008 do stycznia 2015,</p> <p><u>Interwencja:</u> Biopsja/resekcja każdej pozytywnej zmiany/podejrzanych obszarów po podaniu Hexvix przy użyciu światła niebieskiego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do badania włączono pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza (dodatnia cytologia z negatywnym wynikiem WLC) lub wysokiego ryzyka NMIBC lub CIS w historii. Nie pobrano losowych biopsji z normalnie wyglądającego nabłonka urotelium.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> krwimocz, porfiria, alergia na HAL, ciąża lub laktacja oraz dopęcherzowa Bacillus Calmette-Guerin (BCG) lub chemioterapia w ciągu 3 miesięcy przed wkropleniem HAL.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Grupa 61 pacjentów z podejrzeniem wstępnego rozpoznania NMIBC lub wysokiego ryzyka NMIBC w historii.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 1. Liczba biopsji pozytywnych, 2. Ocena histopatologiczna, pobranych tkanek w podziale na rodzaje 3. Swoistość, 4. Czulość, 5. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Komparator:</u> Biopsja/resekcja przy użyciu światła białego WLC.</p> <p><u>Dawka:</u> 50ml roztworu 2,0mg/ml (8nM) HAL hydrochloride w soli fizjologicznej.</p> <p><u>Podanie:</u> wlew przez standardowy cewnik na 1 godzinę przed cystoskopia.</p> <p><u>Cystoskopia:</u> filtr pasmowoprzepustowy dostarczający światła niebieskiego (długości fal 380–450 nm)</p> <p><u>Grupa:</u> 61 pacjentów</p> <p><u>Inne:</u> Wynik pozytywny: diagnoza guza pęcherza lub CIS. Wynik negatywny: obecność prawidłowego nabłonka w biopsji.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> - wyniki z próbki do biopsji dla WLC i BLC porównano przy użyciu testu McNemara - dane analizowano za pomocą oprogramowania przeznaczonego do analiz statystycznych SPSS dla Windows w wersji 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).</p>		
<p>Mariappan 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p><u>Cel:</u> porównanie wczesnego nawrotu między dobrym jakościowo wycięciem guza pęcherza moczowego przy zastosowaniu metody TURBT wykonywanym w świetle białym (GQ-WLTURBT) i TURBT wspomaganego diagnostyką fotodynamiczną (PDD) w kontrolowanych, rzeczywistych warunkach (a real-life controlled setting).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u> - obserwacyjne, - komparatywne, - kontrolowane, - dwuramiennie, - jednośrodkowe, - jednonarodowe (Wielka Brytania), - dane zbierane prospektywnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2007–2008 dla GQ- WLTURBT i 2009–2011 dla GQ- PDDTURBT (łącznie 4 lata)</p> <p><u>Interwencja:</u> WL-TURBT: 438</p> <p><u>Komparator:</u> TURBT-PDD: 370</p> <p><u>Grupa:</u> 808 pacjentów</p> <p><u>Inne:</u> - dobrej jakości TURBT w świetle białym (GQ-WLTURBT) zdefiniowano jako posiadający następujące cechy: 1. mapowanie cystoskopowe z wykorzystaniem schematu pęcherza moczowego,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Tylko pacjenci z nowymi zmianami NMIBC zostali włączeni do tego badania i podzieleni ze względu na niskie, pośrednie i wysokie ryzyko (w oparciu o definicję European Association of Urology (EAU) z 2002 r.).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Inwazyjny, naciekający błonę mięśniową rak pęcherza moczowego zdiagnozowany w pierwszym badaniu metodą TURBT. 2. Pacjenci niezdolni do wykonania badania (unfit) lub w stanie paliatywnym. 3. Niekompletna resekcja. 4. Tylko biopsja i diatermia. 5. Nie podano mitomycyny C. 6. Brak działań uzupełniających lub mających zastosowanie.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Łącznie 808 pacjentów, u których wykonano WL-TURBT (438 pacjentów) i TURBT-PDD (370 pacjentów)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 1.RRFFC, która obejmowała zmianę resztkową wykrytą we wczesnej re-TURBT w przypadku wysokiego ryzyka NMIBC (HR-NMIBC).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>2. udokumentowane całkowite wycięcie guza, 3. resekcja wykonana lub nadzorowana przez doświadczonego chirurga, 4. obecność mięśnia wypieracza w próbce, 5. pacjent otrzymujący mitomycynę C w ciągu 24 godzin od resekcji. - wszyscy pacjenci otrzymywali mitomycynę C w ciągu 24 godzin od wykonania zabiegu TURBT, o ile nie było przeciwwskazań do podania, - dokonano porównania między GQ-WLTURBT a guzami całkowicie wyciętymi za pomocą PDD z obecnością mięśnia wypieracza (GQ-PDDTURBT). - pierwszą kontrolną cystoskopię przeprowadzono w 3 miesiące po TURBT i wczesnym powtórny TURBT przeprowadzonym w ciągu 6 tygodni od początkowego TURBT. - nawrót lub zmiana resztkowa zdefiniowano jako guzy potwierdzone biopsją.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> - wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wyznaczyła powiązanie między zmiennymi. - analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania do analiz statystycznych SPSS (Statistic Program for Social Sciences) v16.</p>		

Tabela 20. Wyniki badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Wyniki																																								
Bach 2017	<p>Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjenta i charakterystyka choroby (populacja ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka</th> <th>Populacja ITT (n=403)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek (lata)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>69,9 (10,7)</td> </tr> <tr> <td>Płeć, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kobieta</td> <td>114 (28,3)</td> </tr> <tr> <td>Mężczyzna</td> <td>289 (71,7)</td> </tr> <tr> <td>Obecna diagnoza oparta na zmiennej n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pozytywna cytologia moczu</td> <td>34 (8,4)</td> </tr> <tr> <td>Wyniki cystoskopii</td> <td>356 (88,3)</td> </tr> <tr> <td>Inne</td> <td>65 (16,1)</td> </tr> <tr> <td>Podejrzenie NMIBC, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pierwotny guz</td> <td>275 (68,2)</td> </tr> <tr> <td>Nawrót</td> <td>126 (31,3)</td> </tr> <tr> <td>Brak guza</td> <td>2 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Podejrzenie CIS, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tak</td> <td>51 (12,7)</td> </tr> <tr> <td>Nie</td> <td>350 (86,8)</td> </tr> <tr> <td>Brak</td> <td>2 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Podejrzenie guza o wysokim stopniu złośliwości</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tak</td> <td>83 (20,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka	Populacja ITT (n=403)	Wiek (lata)		Średnia (SD)	69,9 (10,7)	Płeć, n (%)		Kobieta	114 (28,3)	Mężczyzna	289 (71,7)	Obecna diagnoza oparta na zmiennej n (%)		Pozytywna cytologia moczu	34 (8,4)	Wyniki cystoskopii	356 (88,3)	Inne	65 (16,1)	Podejrzenie NMIBC, n (%)		Pierwotny guz	275 (68,2)	Nawrót	126 (31,3)	Brak guza	2 (0,5)	Podejrzenie CIS, n (%)		Tak	51 (12,7)	Nie	350 (86,8)	Brak	2 (0,5)	Podejrzenie guza o wysokim stopniu złośliwości		Tak	83 (20,6)
Charakterystyka	Populacja ITT (n=403)																																								
Wiek (lata)																																									
Średnia (SD)	69,9 (10,7)																																								
Płeć, n (%)																																									
Kobieta	114 (28,3)																																								
Mężczyzna	289 (71,7)																																								
Obecna diagnoza oparta na zmiennej n (%)																																									
Pozytywna cytologia moczu	34 (8,4)																																								
Wyniki cystoskopii	356 (88,3)																																								
Inne	65 (16,1)																																								
Podejrzenie NMIBC, n (%)																																									
Pierwotny guz	275 (68,2)																																								
Nawrót	126 (31,3)																																								
Brak guza	2 (0,5)																																								
Podejrzenie CIS, n (%)																																									
Tak	51 (12,7)																																								
Nie	350 (86,8)																																								
Brak	2 (0,5)																																								
Podejrzenie guza o wysokim stopniu złośliwości																																									
Tak	83 (20,6)																																								

Nie	318 (78,9)
Brak	2 (0,5)
Wcześniejsze wkroplenie BCG, n (%)	20 (5,0)
Średni czas pomiędzy pierwszą diagnozą i zakończeniem ostatniego wkroplenia BCG (miesiące)	27,1
Ryzyko nawrotu EORTC*^	
Wysokie	5 (2,3)
Średnie	181 (83,4)
Niskie	31 (14,3)
Brak	65
Ryzyko postępu EORTC*^	
Wysokie	65 (30,0)
Średnie	102 (47,0)
Niskie	50 (23,0)
Brak	65

BCG – Bacillus Calmette-Guérin, CIS - rak in situ, EORTC - Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka, NMIBC - Non-Muscle Invasive Bladder Cancer – rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki, SD – odchylenie standardowe

*Wartości procentowe oblicza się na podstawie liczby histologicznie ocenianych pacjentów ze zmianami nowotworowymi (n = 282) minus pacjentów z brakiem (n = 65), tj. n = 217

^EORTC ma zastosowanie tylko do pacjentów ze zmianami nowotworowymi, z odpowiednimi stadiami Ta, T1 i CIS

Tabela 2. Podsumowanie wyników histologii (populacja PP)

Parametr statystyczny/wartość	N (%)
Pobrane próbki z biopsji	941
Histologicznie ocenione próbki*	929
Próbki uzyskane z podejrzanych zmian	839
Wyniki histologiczne	
Rak	499 (59,5)
Dysplazja	26 (3,1)
Hiperplazja	29 (3,5)
Zdrowa tkanka	83 (9,9)
Zapalenie	202 (24,1)
Zmiana nieokreślona**	0 (0,0)
Brak zmiany	0 (0,0)
Klasyfikacja wg stadiów zaawansowania (staging)***	
Ta	310 (62,1)
T1	99 (19,8)
T2	48 (9,6)
T3	0 (0,0)
T4	0 (0,0)
CIS	36 (7,2)
Zmiana nieokreślona	6 (1,2)
Stopniowanie wg WHO z 1973***	
G1	130 (26,1)
G2	205 (41,1)
G3	108 (21,6)
Zmiana nieokreślona	23 (4,6)
Zmiana niewyselekcjonowana (not selected)	33 (6,6)
Stopniowanie wg WHO z 2004***	
PUNLMP	5 (1,0)
Niski stopień	251 (50,3)
Wysoki stopień	146 (29,3)
Nieznany stopień	62 (12,4)
Zmiana niewyselekcjonowana (not selected)	35 (7,0)

	<p>CIS – rak in situ, PUNLMP - brodawkowaty, nabłonkowy nowotwór o niskim potencjale złośliwości, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia *Wartości procentowe są obliczane na podstawie liczby próbek uzyskanych z podejrzanych zmian (n = 839) **Wynik histologii jest "niewyselekcjonowany (not selected)" lub "nieznany (unknown)" ***Dotyczy wyłącznie zmian nowotworowych. Procenty są obliczane na podstawie liczby zmian uznanych za rak (n = 499).</p> <p>- Analiza skuteczności była przeprowadzona na poziomie pacjenta i poziomie zmian chorobowych określonych w protokole populacji (PP), która obejmowała wszystkich leczonych pacjentów w populacji zamierzonej do leczenia (ITT) bez dużego odchylenia protokołu, prawidłową cystoskopię i wyn ki patologii / histologii.</p> <p>- Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji ITT (tj. wszystkich zapisanych pacjentach).</p> <p>- Badanie miało charakter eksploracyjny, zmiany w obrębie pacjentów uznawano za quasi-niezależne (brak analizy klastrowej).</p> <p>- Stosunek wyn ków prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich (rTPF i rFPF) obliczono z pomiarów czułości (= TPF) i swoistości (= 1-FPF) odpowiednio dla HALC i WLC.</p> <p>- Wskaźnik wykrywalności zdefiniowano jako odsetek zmian lub pacjentów ze zmianami chorobowymi. Z definicji wskaźnik wykrywania wynosił 100% dla HALC plus WLC.</p> <p>- U każdego pacjenta zmiany wykryte za pomocą WLC zostały ponumerowane, a ich lokalizacja zarejestrowana na szczegółowej mapie pęcherza; powtórzono to za pomocą HALC. Zauważono, że jeśli wykryto zmiany chorobowe za pomocą HALC i / lub WLC i czy zmiany były zlewające się, czy nie. Bezpośrednio po cystoskopii, wyniki zostały zarejestrowane w szczegółowym systemie online, minimalizując w ten sposób opóźnienie między procedurą a dokumentacją.</p> <p>- Histologia została przeprowadzona przez lokalny zespół patomorfologów uczestniczącego ośrodka, a wyn ki zostały dodane do dokumentacji pacjentów online na późniejszym etapie. Zmiany zostały usunięte za pomocą TURB, a biopsje zostały pobrane do oceny histologicznej przez miejscowych patomorfologów.</p> <p>- Wśród wyników histologicznych dla 929 próbek pobranych z biopsji, 94,3% uzyskano z podejrzanych zmian nowotworowych na podstawie WLC lub HALC: 59,5% było tkankami raka, a 40,5% nie było tkankami nowotworowymi. Spośród wszystkich zmian nowotworowych 62,2% oznaczono jako Ta, 20,1% jako T1, 9,3% jako T2, 7,3% jako rak in situ (CIS), a 1,2% było nieznanymi. Dodatkowe zmiany nowotworowe (+6,8%) i zmiany CIS (+25%, p <0,0001) wykryto za pomocą HALC plus WLC w porównaniu z samym WLC. U 10,0% pacjentów wykryto ≥1 dodatnią zmianę chorobową za pomocą HALC, a 2,2% pacjentów z NMIBC zostało pominiętych przy samym WLC. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.</p>																																																																								
<p>Gallagher 2017</p>	<p>Tabela 3. Badana populacja</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>WL-TURBT</th> <th>PDD-TURBT</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przebadani</td> <td>438</td> <td>370</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mediana wieku (25, 75)</td> <td>71,9 (64,4–80,1)</td> <td>72,1 (62,2–79,8)</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>NMIBC wykryty przy pierwszym TURBT</td> <td>296 (66,8)</td> <td>258 (69,7)</td> <td>0,51</td> </tr> <tr> <td>Dobra jakość TURBT dla NMIBC (łącznie)</td> <td>153/296 (51,7)</td> <td>192/258 (74,4)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Grupy ryzyka</td> </tr> <tr> <td>Niskie ryzyko (G1 / G2 Ta, pojedynczy i <3 cm)</td> <td>65 (43,0)</td> <td>57 (29,7)</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>Srednie ryzyko (G1/G2, Ta/T1, ≥3 cm lub wielokrotny i <3 cm)</td> <td>45 (29,8)</td> <td>71 (37,0)</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>Wysokie ryzyko (G3, Ta / T1 łącznie z CIS)</td> <td>41 (27,2)</td> <td>64 (33,3)</td> <td>0,19</td> </tr> <tr> <td>CIS przy pierwszej resekcji</td> <td>6/153 (3,9)</td> <td>10/192 (5,2)</td> <td>0,57</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>27/153 (17,6)</td> <td>45/192 (23,4)</td> <td>0,19</td> </tr> <tr> <td>Guz jednoogniskowy</td> <td>113/153 (73,9)</td> <td>98/192 (51,0)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>>3 guzów</td> <td>12/157 (7,8)</td> <td>59/192 (30,7)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Re-TURBT w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem</td> <td>34/41 (82,9)</td> <td>55/64 (85,9)</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <td>Pierwotne (wstępne) BCG u pacjentów wysokiego ryzyka*</td> <td>11/41 (26,8)</td> <td>13/64 (20,3)</td> <td>0,45</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Obserwacja</td> </tr> <tr> <td>Mediana obserwacji (25, 75)</td> <td>53,0 (19,9–65,5)</td> <td>36,6 (22,3–43,2)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Zrealizowana 3-letnia obserwacja</td> <td>105/153 (68,6)</td> <td>127/192 (66,1)</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table>		WL-TURBT	PDD-TURBT	Wartość p	Przebadani	438	370	-	Mediana wieku (25, 75)	71,9 (64,4–80,1)	72,1 (62,2–79,8)	0,30	NMIBC wykryty przy pierwszym TURBT	296 (66,8)	258 (69,7)	0,51	Dobra jakość TURBT dla NMIBC (łącznie)	153/296 (51,7)	192/258 (74,4)	<0,001	Grupy ryzyka				Niskie ryzyko (G1 / G2 Ta, pojedynczy i <3 cm)	65 (43,0)	57 (29,7)	0,01	Srednie ryzyko (G1/G2, Ta/T1, ≥3 cm lub wielokrotny i <3 cm)	45 (29,8)	71 (37,0)	0,14	Wysokie ryzyko (G3, Ta / T1 łącznie z CIS)	41 (27,2)	64 (33,3)	0,19	CIS przy pierwszej resekcji	6/153 (3,9)	10/192 (5,2)	0,57	T1	27/153 (17,6)	45/192 (23,4)	0,19	Guz jednoogniskowy	113/153 (73,9)	98/192 (51,0)	<0,001	>3 guzów	12/157 (7,8)	59/192 (30,7)	<0,001	Re-TURBT w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem	34/41 (82,9)	55/64 (85,9)	0,95	Pierwotne (wstępne) BCG u pacjentów wysokiego ryzyka*	11/41 (26,8)	13/64 (20,3)	0,45	Obserwacja				Mediana obserwacji (25, 75)	53,0 (19,9–65,5)	36,6 (22,3–43,2)	<0,001	Zrealizowana 3-letnia obserwacja	105/153 (68,6)	127/192 (66,1)	0,6
	WL-TURBT	PDD-TURBT	Wartość p																																																																						
Przebadani	438	370	-																																																																						
Mediana wieku (25, 75)	71,9 (64,4–80,1)	72,1 (62,2–79,8)	0,30																																																																						
NMIBC wykryty przy pierwszym TURBT	296 (66,8)	258 (69,7)	0,51																																																																						
Dobra jakość TURBT dla NMIBC (łącznie)	153/296 (51,7)	192/258 (74,4)	<0,001																																																																						
Grupy ryzyka																																																																									
Niskie ryzyko (G1 / G2 Ta, pojedynczy i <3 cm)	65 (43,0)	57 (29,7)	0,01																																																																						
Srednie ryzyko (G1/G2, Ta/T1, ≥3 cm lub wielokrotny i <3 cm)	45 (29,8)	71 (37,0)	0,14																																																																						
Wysokie ryzyko (G3, Ta / T1 łącznie z CIS)	41 (27,2)	64 (33,3)	0,19																																																																						
CIS przy pierwszej resekcji	6/153 (3,9)	10/192 (5,2)	0,57																																																																						
T1	27/153 (17,6)	45/192 (23,4)	0,19																																																																						
Guz jednoogniskowy	113/153 (73,9)	98/192 (51,0)	<0,001																																																																						
>3 guzów	12/157 (7,8)	59/192 (30,7)	<0,001																																																																						
Re-TURBT w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem	34/41 (82,9)	55/64 (85,9)	0,95																																																																						
Pierwotne (wstępne) BCG u pacjentów wysokiego ryzyka*	11/41 (26,8)	13/64 (20,3)	0,45																																																																						
Obserwacja																																																																									
Mediana obserwacji (25, 75)	53,0 (19,9–65,5)	36,6 (22,3–43,2)	<0,001																																																																						
Zrealizowana 3-letnia obserwacja	105/153 (68,6)	127/192 (66,1)	0,6																																																																						

*Lokalne wytyczne dotyczące terapii BCG były przestrzegane i nie zmieniły się w toku badań, które przewidywały, że BCG będzie podawana tylko bezpośrednio po pierwszym TURBT, jeśli był CIS lub wieloogniskowy G3, w przeciwnym razie BCG można odłożyć do czasu wykrycia nawrotowej lub rezydualnej choroby o wysokim stopniu złośliwości.

Tabela 4. Częstość nawrotów przy użyciu metody GQWL-TURBT vs. GQPDD-TURBT

A. Wszyscy pacjenci						
	1 rok			3 lata		
	RR-1 rok (%)	OR (95% CI)	Wartość p	RR-3 lata (%)	OR (95% CI)	Wartość p
GQ-WL	56/144 (38,9)	0,43 (0,26 – 0,71)	<0,001	72/135 (53,3)	0,56 (0,35 – 0,90)	0,02
GQ-PDD	37/172 (21,5)	b.d.	b.d.	57/146 (39,0)	b.d.	b.d.
Niskie ryzyko						
GQ-WL	15/58 (25,9)	0,11 (0,02 – 0,54)	0,006	20/56 (35,7)	0,48 (0,19 – 1,19)	0,11
GQ-PDD	2/51 (3,9)	b.d.	b.d.	9/43 (20,9)	b.d.	b.d.
Średnie ryzyko						
GQ-WL	18/44 (40,9)	0,48 (0,21 – 1,09)	0,08	23/42 (54,8)	0,61 (0,27 – 1,38)	0,24
GQ-PDD	16/64 (25,0)	b.d.	b.d.	23/54 (42,6)	b.d.	b.d.
Wysokie ryzyko						
GQ-WL	24/39 (61,5)	0,34 (0,15 – 0,79)	0,01	28/35 (80,0)	0,27 (0,10 – 0,74)	0,01
GQ-PDD	20/57 (35,1)	b.d.	b.d.	25/48 (52,1)	b.d.	b.d.

B. Indywidualna zależność tempa analizowanej liczby par w ostatniej obserwacji

RR-3 lata	WL (%)	PDD (%)	OR (95% CI)	Wartość p*
Wszyscy	59/118 (50,0)	29/118 (24,6)	0,33 (0,19–0,57)	<0,001
Niskie ryzyko	14/47 (29,8)	7/47 (14,9)	0,41 (0,15–1,14)	0,14
Średnie ryzyko	23/39 (59,0)	10/39 (25,6)	0,24 (0,09–0,63)	0,006
Wysokie ryzyko	22/32 (68,8)	12/32 (37,5)	0,27 (0,10–0,77)	0,02

A. Odsetek od nawrotu po 1 i 3 latach u wszystkich badanych pacjentów (z wyjątkiem tych, którzy zostali wykluczeni przed końcem).

B. Indywidualna analiza pojedynczych pacjentów z 3-letnim odsetkiem nawrotów w całej grupie ryzyka i stratyfikacji.

*Analiza statystyczna w obrębie tabeli: Sparowany test McNemara. Pacjenci dobrani pod względem wieku (± 10 lat), stopnia złośliwości guza (dokładny – exact), stopnia zaawansowania nowotworu (dokładny – exact), grupy ryzyka EAU 2002 (która zapewnia odpowiednie dopasowanie dla wieloogniskowości i wielkości guza) (dokładny), długość okresu obserwacji (<6 miesięcy 6 miesięcy do 1 roku, 1–3 lat i ≥ 3 lat). 72% pacjentów w analizie z dopasowaną parą miało ≥ 3 lata obserwacji, 89,8% miało > 1 rok obserwacji, u wszystkich pacjentów wykonano co najmniej jedną cystoskopię kontrolną.

- W każdej kohorcie uwzględniono tylko resekcję spełniającą ściśle "kryteria dobrej jakości" w celu kontrolowania jakości resekcji, a następnie przypadki dodatkowo dopasowano 1:1 w oparciu o kryteria demograficzne i patomorfologiczne.

- RR-3 lata był znacząco mniejszy w przypadku GQ-PDD ogółem [RR-3 lata: GQ-PDD: 57/146 (39,0%), GQ-WL: 72/135 (53,3%) OR = 0,56 (0,35-0,90) p = 0,02] i na podstawie dopasowanej pary 1:1 [RR GQ-PDD: 29/118 (24,6) vs. 59/118 (50,0) OR 0,33 (0,19-0,57) p <0,001]. Korzyści były najbardziej widoczne u pacjentów wysokiego ryzyka: RR-3 lata u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych GQ-PDD wynosiło 25/48 (52,1%) vs. 28/35 (80%) dla GQ-WL [OR=0,27 (0,10- 0,74) p=0,01].

- Po przyjęciu (adopted) wszystkich nowych resekcji guza pęcherza w rutynowej praktyce wydaje się, że PDD wiąże się ze znacząco zmniejszonymi odsetkami nawrotów po 3 latach w oparciu o doświadczenia z "prawdziwego życia", szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Lacetera
2017

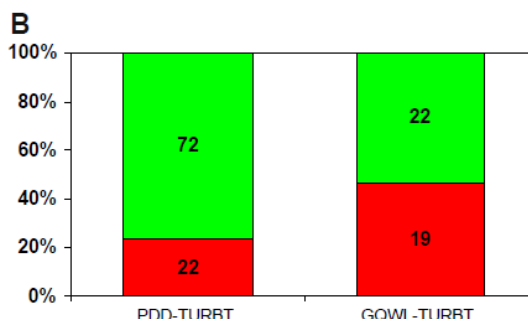
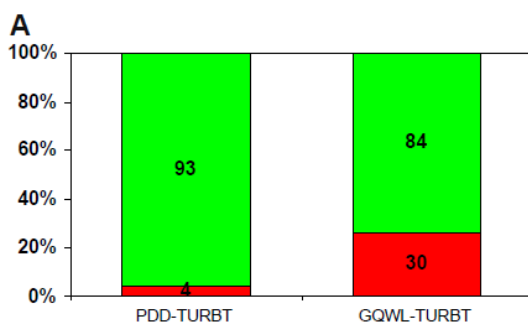
Tabela 5. Wyniki badania

Biopsje pozytywne	129/173
TaG1	17
TaG3	2
T1G3	21
CIS	44
Czułość BLC dla CIS	100%
Czułość WLC dla CIS	39%
Swoistość WLC/BLC	80%/48,5%

	<p>Dodatnia wartość predykcyjna BLC/WLC</p> <p>Wykonano łącznie 173 biopsji/TURBT podejrzanych obszarów: 129 tylko dodatnie dla BLC i 44 zarówno dodatnie dla WLC, jak i BLC. 84/173 Biopsji/TURBT było dodatnie dla raka z następującą histologią: 44 CIS, 17 TaG1, 2 TaG3, 21 T1G3. Wszystkie 84 NMIBC były dodatnie dla BLC, podczas gdy 35/84 z nich było dodatnie dla WLC z czułością BLC i WLC odpowiednio 100% i 41,7%. 49 zmian wykrytych tylko przez BLC miało następującą histologię: 29 CIS, 14 TaG3, 6 T1G3. Czułość WLC dla wysokiego ryzyka NMIBC i CIS wynosiła odpowiednio 34,1% i 39%, podczas gdy czułość BLC dla wysokiego ryzyka NMIBC i CIS wynosiła 100%. Swoistość WLC wynosiła 79,9% w porównaniu do 48,5% BLC. Dodatnia wartość predykcyjna BLC i WLC wynosiła odpowiednio 48% (95% CI 0,447-0,523) i 79% (95% CI 0,856-0,734).</p>	<p>48%/79%</p>	
<p>Mariappan 2015</p>	<p>Tabela 6. Rozkład demograficzny pacjentów i guzów w kohortach PDD-TURBT i WL-TURBT</p>		
<p>Zmienna</p> <p>Wszyscy pacjenci włączeni do analizy (N)</p> <p>Średni wiek pacjenta (lata)</p> <p>Wykrycie NMIBC podczas pierwszego TURBT</p> <p>Mięśnie wypieracza obecne w pierwszej resekcji NMIBC, n (%)</p> <p>Całkowita resekcja zgłoszonej zmiany NMIBC</p> <p>Całkowita resekcja z obecnością DM</p> <p>Kategorie ryzyka nawrotu NMIBC</p> <p>Niskie ryzyko (G1/G2 Ta, pojedynczy guz i <3 cm), n (%)</p> <p>Średnie ryzyko (G1/G2, Ta/T1, ≥3 cm lub liczne guzy i <3 cm)</p> <p>Wysokie ryzyko G3 (high grade) Ta/T1 włączając cis, n (%)</p> <p>Brak możliwości kategoryzacji z powodu braku co najmniej 1 zmiennej nowotworowej</p>	<p>PDD-TURBT</p> <p>370</p> <p>70,8</p> <p>259</p> <p>201 (77,6)</p> <p>242 (93,4)</p> <p>191 (GQ-PDDTURBT)</p> <p>GQ-PDDTURBT</p> <p>60 (31,4)</p> <p>67 (35,1)</p> <p>64 (33,5)</p> <p>0</p>	<p>WL-TURBT</p> <p>438</p> <p>71,1</p> <p>302</p> <p>187 (61,9)</p> <p>225 (74,5)</p> <p>155 (GQWL-TURBT)</p> <p>GQWL-TURBT</p> <p>60 (38,7)</p> <p>47 (30,3)</p> <p>44 (28,4)</p> <p>4</p>	
<p>GQ-PDDTURBT – Good-Quality Photodynamic Diagnosis-assisted TURBT – dobrej jakości TURBT z diagnostyką fotodynamiczną (PDD); NMIBC – Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer – rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki; PDD-TURBT - Photodynamic Diagnosis-assisted TURBT – TURBT z diagnostyką fotodynamiczną (PDD); WL-TURBT - White-Light TURBT – TURBT z użyciem światła białego.</p>			
<p>Tabela 7. Porównanie RRFC między GQ-PDDTURBT i GQ-WLTURBT w nowotworach niskiego i średniego ryzyka</p>			
<p>Kategorie ryzyka NMIBC</p> <p>Niskie ryzyko G1/G2 Ta, guz pojedynczy i < 3 cm)</p> <p>Stopień (klasyfikacja WHO z 1973) migracji przy pierwszym nawrocie</p> <p>Stadium migracji przy pierwszym nawrocie</p> <p>Pacjenci, u których zalecono zmianę leczenia z powodu cech pierwszego nawrotu (% pacjentów w</p>	<p>RRFC dla GQWL-TURBT, n (%)</p> <p>15/68 (22,1)</p> <p>Stopień 1-2 = 5/15 Stopień 2 do cis = 1/15</p> <p>Ta-T1 = 1/15; Ta-Tis = 1/15</p> <p>14/68 (20,6). Pacjenci zmienili leczenie na ukierunkowane na NMIBC ze średnim ryzykiem, a 1/68 (1,5) zmienili</p>	<p>RRFC dla GQ-PDDTURBT, n (%)</p> <p>1/57 (0,02)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>1 (0,02). Zmieniono leczenie na ukierunkowane na NMIBC ze średnim ryzykiem</p>	<p>OR (95% CI); wartość p</p> <p>15,9 (2,1-332,7); p<0,001</p> <p>Nie można przeprowadzić testów statystycznych</p> <p>Nie można przeprowadzić testów statystycznych</p> <p>15,9 (2,1-332,7); p<0,001</p>

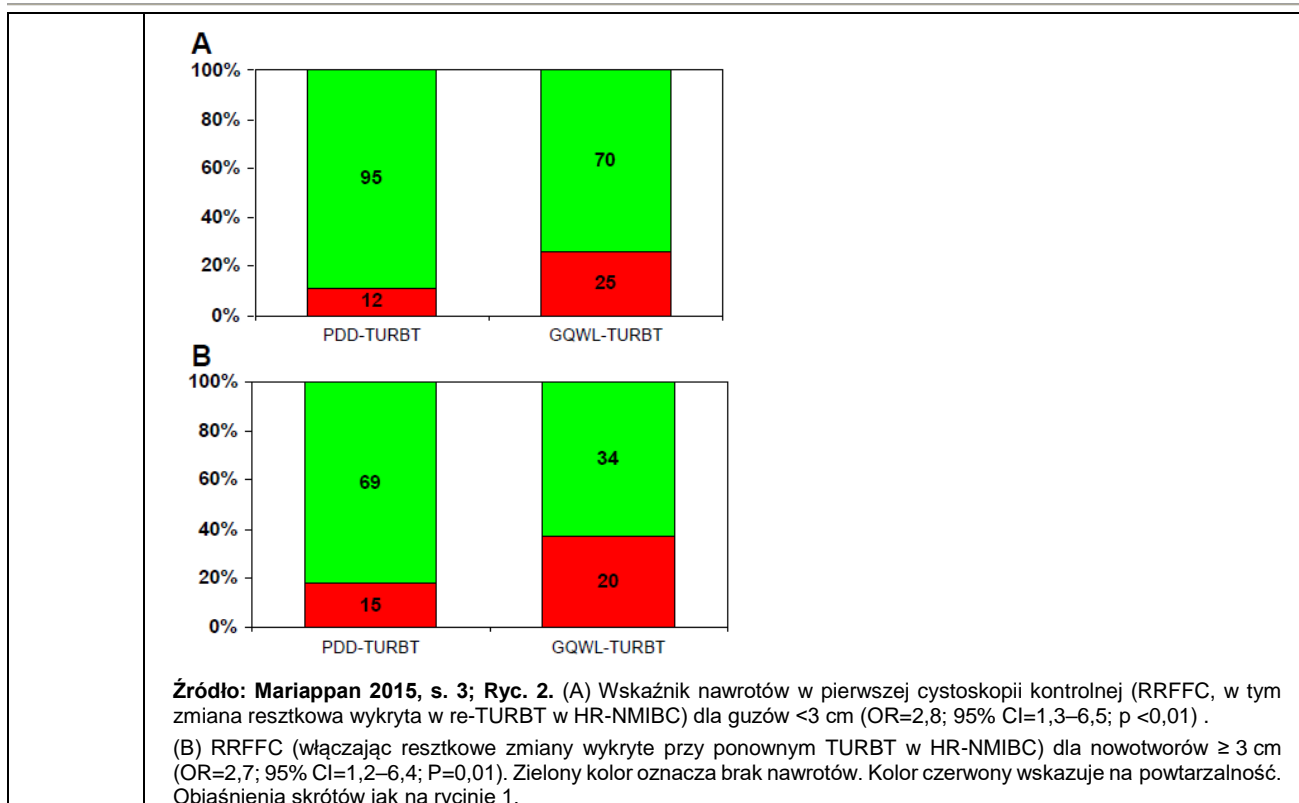
kategorii ryzyka podstawowego)	leczenie na ukierunkowane na NMIBC z wysokim ryzykiem		
Średnie ryzyko (G1/G2, Ta/T1, ≥ 3 cm lub liczne guzy i < 3 cm)	16/47 (34,0)	7/69 (10,2)	4,6 (1,6–13,9); p<0,01
Stopień (klasyfikacja WHO z 1973) migracji przy pierwszym nawrocie	4/16. Nawroty były o wysokim stopniu złośliwości NMIBC	2/7. Nawroty były o wysokim stopniu złośliwości NMIBC	0,8 (0,1–9,4); p=0,9
Stadium migracji przy pierwszej wznowie (% pacjentów z nawrotem)	Nie zaobserwowano progresji	Nie zaobserwowano progresji	Nie można przeprowadzić testów statystycznych
Pacjenci z zaleconą zmianą leczenia w wyniku pierwszego nawrotu (% pacjentów w kategorii ryzyka podstawowego)	4/47 (8,5). Zmieniono leczenie na ukierunkowane na NMIBC o wysokim stopniu złośliwości	2/69 (2,9). Zmieniono leczenie na ukierunkowane na NMIBC o wysokim stopniu złośliwości	3,1 (0,5-25,8); p=0,2

CI - Confidence Interval – przedział ufności; OR - Odds Ratio – iloraz szans; **RRFFC** – Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy – Częstość nawrotów po pierwszej cystoskopii kontrolnej; **WHO** – World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia; inne skróty jak w tabeli powyżej.



Źródło: Mariappan 2015, s. 3; **Ryc. 1.** (A) Wskaźnik nawrotów w pierwszej cystoskopii kontrolnej (RRFFC, w tym zmiany resztkowa wykryte w re-TURBT w HR-NMIBC) dla pojedynczych guzów (OR=12,4; 95% CI=3,9–3,4; p<.0,01). (B) RRFFC (w tym resztkowa zmiana wykryta przy ponownym TURBT w HR-NMIBC) dla wielu nowotworów (OR=2,8; 95% CI=1,2–6,6; p<0,01). Zielony kolor oznacza brak nawrotów. Kolor czerwony wskazuje na powtarzalność.

CI – przedział ufności; **GQWL-TURBT** – dobrej jakości TURBT wykonany w świetle białym; **HR-NMIBC** – wysoce inwazyjny rak pęcherza moczopłciowego o zwiększonym ryzyku; **OR** – iloraz szans; **PDD-TURBT** – TURBT z diagnostyką fotodynamiczną (PDD).



Włączone do analizy badania pierwotne dowodzą, iż:

1. Analiza wskaźnika wykrywalności za pomocą HALC i WLC w porównaniu z samym WLC wskazuje na większą wykrywalność dodatkowych zmian nowotworowych (o 6,8%), a także zmian CIS (o 25%, p <0,0001) przy użyciu metody HALC plus WLC w porównaniu z samym WLC (Bach 2017).
2. Porównanie odsetka nawrotów po 3 latach (RR-3 lata) w przypadku raka NMIBC pomiędzy dobrej jakości (GQ) PDD-TURBT i dobrej jakości TURBT w świetle białym (GQWL-TURBT), gdzie PDD jest stosowane w rutynowej praktyce dla wszystkich nowych nowotworów, wykazało iż RR-3 lata był znacząco mniejszy w przypadku GQ-PDD ogółem [RR-3 lata: GQ-PDD: 57/146 (39,0%), GQ-WL: 72/135 (53,3%) OR = 0,56 (0,35-0,90) p = 0,02]. Korzyści były najbardziej widoczne u pacjentów wysokiego ryzyka: RR-3 lata u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych GQ-PDD wynosiło 25/48 (52,1%) vs. 28/35 (80%) dla GQ-WL [OR=0,27 (0,10- 0,74) p=0,01] (Gallagher 2017).
3. Ocena dokładności diagnostycznej cystoskopii z użyciem światła niebieskiego po podaniu heksyloaminolewulinianu (HAL) w porównaniu ze standardową cystoskopią z użyciem białego światła (WLC) w codziennej praktyce wykazała, iż po wykonaniu łącznie 173 biopsji/TURBT podejrzanych obszarów:
 - 129 były tylko dodatnie dla BLC i 44 zarówno dodatnie dla WLC, jak i BLC.
 - 84/173 Biopsji/TURBT było dodatnie dla raka z następującą histologią: 44 CIS, 17 TaG1, 2 TaG3, 21 T1G3.
 - Wszystkie 84 NMIBC były dodatnie dla BLC, podczas gdy 35/84 z nich było dodatnie dla WLC z czułością BLC i WLC odpowiednio 100% i 41,7%.
 - 49 zmian wykrytych tylko przez BLC miało następującą histologię: 29 CIS, 14 TaG3, 6 T1G3 (Lacetera 2017).
4. Porównanie wczesnego nawrotu między dobrym jakościowo wycięciem guza pęcherza moczowego przy zastosowaniu metody TURBT wykonywanym w świetle białym (GQ-WLTURBT) i TURBT wspomaganego diagnostyką fotodynamiczną (PDD) w kontrolowanych, rzeczywistych warunkach (a real-life controlled setting) dowodzi, iż wskaźnik braku nawrotów w pierwszej cystoskopii kontrolnej dla pojedynczych guzów wynosił 93% przy zastosowaniu metody TURBT-PDD vs. 84% przy zastosowaniu metody GQWL-TURBT, zaś dla re-TURBT 72% przy zastosowaniu metody TURBT-PDD i 22% przy zastosowaniu metody GQWL-TURBT. Wskaźnik braku nawrotów w pierwszej cystoskopii kontrolnej dla guzów <3cm wynosił 95% przy zastosowaniu metody TURBT-PDD vs. 70% przy zastosowaniu metody GQWL-TURBT, zaś dla re-TURBT 69% przy zastosowaniu metody TURBT-PDD vs. 34% przy zastosowaniu metody GQWL-TURBT.

Ograniczenia:

2. Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej w ramach analizy klinicznej uwzględniano badania kliniczne przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM lub jego podejrzeniem, których zakwalifikowano do zabiegu TURBT
3. Kryteria zakwalifikowania pacjentów do zabiegu TURBT różniły się między badaniami.
4. Ścieżki leczenia pacjenta różnią się między badaniami (np. w badaniu Mariappan 2015 po zabiegu TURBT podano mitomycynę), co może mieć potencjalny wpływ na wyniki opisane w punktach końcowych.

Wnioski sformułowane na podstawie raportu Wydziału OT AOTMiT nr: AOTM-OT-4351-10/2015: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)".:

W raporcie Wydziału OT AOTMiT opisano metaanalizy i raporty HTA. Wnioski zostały przedstawione w kolejnym rozdziale (5.3. Wyniki).

5.3. Wyniki

5.3.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania uaktualniającego Agencji odnaleziono 1 przegląd systematyczny: Gakis 2016, którego jakość oceniono w skali Amstar 2. Odwołano się również do przeglądów opisanych w raporcie nr: AOTM-OT-4351-10/2015: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p>Gakis 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie wpływu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego przy użyciu heksylu aminolewulinianu lub światła białego na progresję raka nienaciekającego mięśniówki pęcherza moczowego.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa oraz jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> Lata 2000-2016</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> Przegląd umiarkowanej jakości</p>	<p><u>Populacja:</u> - pacjenci z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego</p> <p><u>Interwencja:</u> - TURBT oparty na HAL</p> <p><u>Komparator:</u> - TURBT z użyciem światła białego</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - przeżycie bez progresji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - artykuły nieanglojęzyczne, - nieoryginalne artykuły (tj. artykuły przeglądowe z systematycznym przeglądem lub metaanalizą lub bez nich), - artykuły wstępne lub opisy przypadków - dotyczące ALA-TURBT, - powtarzały publikacje na tej samej kohorcie.</p>	<p><u>Włączone badania RCT:</u> n = 4 Dragoescu 2011, Geavlete 2011, Kamat 2014, Karaolides 2012.</p> <p><u>Włączone badania kliniczne bez randomizacji (CCT):</u> n = 1 Burger 2009</p> <p><u>Populacja:</u> n = 1301</p> <p><u>Grupa badawcza:</u> n = 644 <u>Grupa kontrolna:</u> n = 657</p>

Tabela 22. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Wyniki					
Gakis 2016	Tabela 1. Badania porównujące tempo progresji u pacjentów leczonych HAL- i WL-TURBT					
	Autor	N	Mediana F/U WL [mo.]	Mediana F/U [mo.] HAL	Progresja WL (%)	Progresja HAL (%)
	Burger i wsp.	277	23	21 (1-36)	4/142 (2,8)	5/135 (3,7)
	Dragoescu i wsp.	44	n.s.r	n.s.r	2/22 (9,1)	1/22 (4,6)
	Geavlete i wsp.	362	n.s.r	n.s.r	13/181 (7)	7/181 (4)
	Kamat i wsp.	516	53	55,1	46,261 (17,6)	31/255 (12,2)
	Karaolides i wsp.	102	14	17,5	5/51 (9,8)	0/51 (0)
	Całkowicie	1301	28,9	27,6	70/657 (10,7)	44/644 (6,8)
F/U- follow-up - obserwacja, mo.-months - miesiące, n.s.r- not separately reported – przypadki niezgłaszane osobno						
<p>Wyniki tej metaanalizy sugerują, że działanie TURBT opartego na HAL daje prognostyczną korzyść pacjentom z NMIBC w zakresie progresji. Cztery z pięciu włączonych badań przeprowadzono jako próby kliniczne. W tych badaniach łącznie 1024 pacjentów zostało losowo przydzielonych do HAL lub WL-TURBT. Odnosi się to do 79% całkowitej liczby pacjentów włączonych do tej metaanalizy. Aby uniknąć stronniczości publikacji, rozważono tylko najbardziej aktualne dane z tej samej kohorty. Zdefiniowanie progresji w NMIBC jest kluczowe, ponieważ wskazuje na postęp choroby. Jednak do tej pory nie ma jednoznacznej definicji wznowy. W pracy Burgera i wsp. progresję zdefiniowano jako stadium choroby T2. W trzech z pięciu uwzględnionych badań nie podano definicji progresji w poszczególnych pełnotekstowych publikacjach. Warto zauważyć, że te trzy badania nie dowiodły korzystnego wpływu HAL-TURBT na progresję. Największa i najnowsza publikacja ponownie przeanalizowała zestaw danych z randomizowanego badania fazy III dotyczącego HAL vs. WL-TURBT w odniesieniu do progresji z wykorzystaniem nowej definicji Międzynarodowej Grupy ds. Raka Pęcherza Moczowego (IBC). Niezależnie od tego, stosując tę nową definicję, progresję odnotowano u 31 (12,2%) pacjentów z HAL i 46 (17,6%) pacjentów z WL ($p = 0,085$). Natomiast w początkowej publikacji, w której do oceny wznowy zastosowano stadium $\geq T2$, mniej pacjentów (8 (3,1%) pacjentów w grupie HAL- i 16 (6,3%) w grupie WL) było uważanych za rutynowy postęp (experienced progression). Należy pamiętać, że nowa analiza nie dostarczyła zaktualizowanych danych dotyczących obserwacji pacjentów. W związku z tym obserwowane różnice we wznowie mogą stać się jeszcze bardziej wyraźne przy dłuższym okresie obserwacji. Podczas gdy we wszystkich pięciu badaniach zgłaszane wskaźniki wznowy były liczbowo niższe u pacjentów leczonych HAL-TURBT, średnie okresy obserwacji różniły się bardzo między badaniami w zakresie od 14 do 55 miesięcy. Warto zauważyć, że największe badanie, w którym randomizowano 516 pacjentów z HAL i WL-TURBT, donosiło o odsetku wznowy po długotrwałej obserwacji wynoszącej 53-55 miesięcy.</p>						

Włączony do analizy przegląd systematyczny dowodzi, iż:

Porównanie wpływu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego przy użyciu heksylu aminolewulinianu lub światła białego na progresję raka nienaciekającego mięśniówki pęcherza moczowego wskazują, że działanie TURBT opartego na HAL daje prognostyczną korzyść pacjentom z NMIBC w zakresie progresji. Cztery z pięciu włączonych badań przeprowadzono jako próby kliniczne. W tych badaniach łącznie 1024 pacjentów zostało losowo przydzielonych do HAL lub WL-TURBT. Odnosi się to do 79% całkowitej liczby pacjentów włączonych do tej metaanalizy. Aby uniknąć stronniczości publikacji, rozważono tylko najbardziej aktualne dane z tej samej kohorty. Zdefiniowanie progresji w NMIBC jest kluczowe, ponieważ wskazuje na postęp choroby. Jednak do tej pory nie ma jednoznacznej definicji wznowy. Progresję odnotowano u 31 (12,2%) pacjentów z HAL i 46 (17,6%) pacjentów z WL ($p = 0,085$) (Gakis 2016).

Wnioski sformułowane na podstawie raportu Wydziału OT AOTMiT nr: AOTM-OT-4351-10/2015:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)":

1. W raporcie OT AOTMiT zostały opisane 2 badania: metaanaliza Burger 2013 i raport HTA Mowatt 2010; pozostałe badania zostały opisane i załączone w AKL wnioskodawcy.
2. Na podstawie metaanalizy Burger 2013 zostały sformułowane następujące wnioski:

- a) Wykazano istotną statystycznie przewagę PDD (HAL) nad WLD w odniesieniu do zdolności wykrywania dodatkowych zmian Ta oraz CIS. Dodatkowa analiza w podgrupach wykazała przewagę PDD (HAL) nad WLD w wykrywaniu zmian Ta zarówno w u pacjentów z pierwotnym, jak i wtórnym RPM oraz u pacjentów z RPM o umiarkowanym i wysokim ryzyku. Różnica pomiędzy PDD (HAL) a WLD w wykrywaniu zmian CIS była istotna statystycznie zarówno w u pacjentów z pierwotnym, jak i wtórnym RPM. Wykazano, że PDD (HAL) umożliwia wykrycie zmian Ta/T1 dodatkowo u 25% pacjentów, a zmian CIS u 27% pacjentów.
 - b) Nie wykazano wpływu wcześniejszej terapii dopęcherzowej na detekcję zmian nowotworowych.
 - c) Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD (HAL) nad] TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby do 12 mies. ($p = 0,006$), a obserwowany efekt utrzymywał się także w analizowanych podgrupach, tj. wśród pacjentów z T1/CIS, Ta oraz pacjentów z RPM
 - d) o wysokim i niskim ryzyku). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRUBT-PDD (HAL) a TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu.
3. Na podstawie raportu HTA Mowatt 2010 zostały sformułowane następujące wnioski:
- a) Wykazano wyższą czułość i niższą swoistość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, zmian złośliwych i zmian o wysokim ryzyku nawrotu i progresji, w tym CIS.
 - b) Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu po 24 mies. oraz obecności guzów szczątkowych po TURBT.
 - c) Zidentyfikowane ograniczenia: odległa w czasie data wyszukiwania badań, analiza wyników dla PDD bez względu na rodzaj fotouczulacza.

5.3.2. Badania pierwotne

5.3.2.1. Analiza skuteczności

Niniejszy rozdział stanowi część raportu Agencji nr: AOTM-OT-4351-10/2015 pn.: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna”.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby

Publikacja	TURBT-PDD, n/N (%)	TURBT-WLD, n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Nawrót choroby po 3-4 miesiącach				
Dragoescu 2011*	1/22 (5)	3/22 (14)	0,33 [0,04; 2,96]	-0,09 [-0,26; 0,08]
Geavlete 2011	9/125 (7)	18/114 (16)	0,46 [0,21; 0,97]	NNT = 12 [7; 198]
Hermann 2011	10/59 (17)	23/74 (31)	0,55 [0,28; 1,05]	-0,14 [-0,28; 0,001]
Karaolides 2012	1/41 (2)	6/45 (13)	0,18 [0,02; 1,46]	-0,11 [-0,22; 0,001]
O'Brien 2013	17/86 (20)	14/82 (17)	1,16 [0,61; 2,19]	0,03 [-0,09; 0,14]
Stenzl 2010	80/271 (30)	100/280 (36)	0,83 [0,65; 1,05]	-0,06 [-0,14; 0,02]
Metaanaliza	118/604 (20)	164/617 (27)	0,74 [0,61; 0,91]	NNT = 15 [9; 47] p=0,005
Nawrót choroby po 6 miesiącach				
Dragoescu 2011*	2/22 (9)	5/22 (23)	0,40 [0,09; 1,85]	-0,14 [-0,35; 0,08]
Geavlete 2011	15/125 (12)	25/114 (22)	0,55 [0,30; 0,98]	NNT = 11 [6; 230]
Stenzl 2010	114/271 (42)	133/280 (48)	0,89 [0,74; 1,07]	-0,05 [-0,14; 0,03]
Metaanaliza	131/418 (31)	163/416 (39)	0,82 [0,68; 0,97]	NNT = 14 [8; 108] p=0,03
Nawrót choroby po 9 miesiącach				
Dragoescu 2011*	3/22 (14)	8/22 (36)	0,37 [0,11; 1,23]	-0,23 [-0,47; 0,02]
Geavlete 2011	22/125 (18)	31/114 (27)	0,65 [0,40; 1,05]	-0,10 [-0,20; 0,01]
Gkritisios 2013	4/48 (8)	4/37 (11)	0,77 [0,21; 2,88]	-0,02 [-0,15; 0,10]
Stenzl 2010	128/271 (47)	157/280 (56)	0,84 [0,72; 0,99]	NNT = 12 [6; 191]

Metaanaliza	157/466 (34)	200/453 (44)	0,79 [0,68; 0,92]	NNT = 11 [7; 32] p=0,003
Nawrót choroby po 12 miesiącach				
Dragoescu 2011*	4/22 (18)	10/22 (45)	0,40 [0,15; 1,08]	NNT = 4 [2; 105]
Geavlete 2011	27/125 (22)	37/114 (32)	0,67 [0,43; 1,02]	-0,11 [-0,22; 0,004]
Gkritsios 2013	5/48 (10)	5/37 (14)	0,77 [0,24; 2,47]	-0,03 [-0,17; 0,11]
Hermann 2011	18/59 (31)	35/74 (47)	0,65 [0,41; 1,02]	NNT = 6 [4; 230]
O'Brien 2013	27/86 (31)	29/82 (35)	0,89 [0,58; 1,36]	-0,04 [-0,18; 0,10]
Metaanaliza	81/340 (24)	116/329 (35)	0,70 [0,55; 0,89]	NNT = 10 [6; 28] p=0,003
Nawrót choroby po 9-12 miesiącach **				
Metaanaliza	209/611 (34)	273/609 (45)	0,78 [0,68, 0,90]	p = 0,0004
Nawrót choroby w ciągu 2 lat obserwacji				
Geavlete 2011	39/125 (31)	52/114 (46)	0,68 [0,49; 0,95]	NNT = 7 [4; 46]
Gkritsios 2013	10/48 (21)	12/37 (32)	0,64 [0,31; 1,32]	-0,12 [-0,31; 0,07]
Metaanaliza	49/173 (28)	64/151 (42)	0,68 [0,50; 0,91]	NNT = 8 [5; 31]
Nawrót choroby w ciągu 3 lat obserwacji **				
Geavlete 2011	41/115 (36)	55/106 (52)	0,69 [0,51; 0,93]	NNT = 7 [4; 31]
Gkritsios 2013	18/48 (38)	17/37 (46)	0,82 [0,49; 1,35]	-0,08 [-0,30; 0,13]
O'Brien 2013	32/86 (37)	36/82 (44)	0,85 [0,59; 1,22]	-0,07 [-0,22; 0,08]
Metaanaliza	91/249 (37)	108/225 (48)	0,76 [0,62; 0,94]	NNT = 9 [5; 39]
Nawrót choroby ≥ 4 lat obserwacji ***				
Geavlete 2011	47/115 (41)	62/106 (59)	0,70 [0,53; 0,92]	NNT = 6 [4; 22]
Stenzl 2010	158/255 (62)	178/261 (68)	0,91 [0,80; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,02]
Metaanaliza	205/370 (55)	240/367 (65)]	0,82 [0,63; 1,06]	-0,11 [-0,22; 0,002]

* spośród badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy, najbardziej zbliżona do populacji docelowej jest populacja w badaniu Dragoescu 2011, w którym kwalifikowano wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem nienaciekającym mięśniówki RPM (w pracy brak informacji w jaki sposób zdiagnozowano RPM, a także czy choroba miała charakter wielogniskowy (≥3 ognisk))

** wartości obliczone przez analityków Agencji (z wynikami dla okresu obserwacji 12 m-cy skumulowano wynik dla 9 m-cy obserwacji z badania Stenzl 2010)

*** okres obserwacji: Geavlete 2011 i O'Brien 2013 - 36 m-cy w badaniach, Gkritsios 2013 - 40 m-cy

**** okres obserwacji: Geavlete 2011 – 48 m-cy, Stenzl 2010 – ok. 54 m-cy

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotnie niższe ryzyko nawrotu choroby dla większości ocenianych okresów obserwacji, tj. 3-4 m-ce (RR: 0,74 [95%CI: 0,61; 0,91]), 6 m-cy (RR: 0,82 [95%CI: 0,68; 0,97]), 9 m-cy RR: 0,79 [95%CI: 0,68; 0,92]), 12 m-cy (RR: 0,70 [95%CI: 0,55; 0,89]), 2 lata (RR: 0,68 [95%CI: 0,50; 0,91]) i 3 lata (RR: 0,76 [95%CI: 0,62; 0,94]). Różnica dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 4 lat nie osiągnęła istotności statystycznej (RR: 0,82 [95% CI: 0,63; 1,06]).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do nawrotu choroby

Publikacja	Okres obserwacji	Mediana czasu do nawrotu choroby		p
		TURBT-PDD (%)	TURBT-WLD (%)	
Hermann 2011	12 m-cy	bd	bd	0,02
Karaolides 2012	17,4 m-ca (mediana 14 m-cy)	13,6 m-ca	7,0 m,-ca	<0,001

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do progresji choroby

Publikacja	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Progresja po 9 miesiącach				
Stenzl	5/271 (2)	7/280 (3)	0,74 [0,24; 2,30]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Progresja po 12 miesiącach				
Dragoescu 2011	1/22 (5)	2/22 (9)	0,50 [0,05; 5,12]	-0,05 [-0,19; 0,10]

Publikacja	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Geavlete 2011	3/125 (2)	5/114 (4)	0,55 [0,13; 2,24]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Metaanaliza	4/147 (3)	7/136 (5)	0,53 [0,16; 1,78]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Progresja po czasie powyżej 12 miesięcy *				
Karaolides 2012	0/41 (0)	2/45 (4)	0,22 [0,01; 4,43]	-0,04 [-0,12; 0,03]
Progresja choroby bez względu na długość okresu obserwacji				
Metaanaliza	9/459 (2)	16/461 (3)	0,57 [0,26; 1,26]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Progresja choroby w ciągu 2 lat obserwacji				
Geavlete 2011	5/125 (4)	8/114 (7)	0,57 [0,19; 1,69]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Progresja choroby w ciągu 3 lat obserwacji				
O'Brien 2013	3/97 (3)	4/88 (5)	0,68 [0,16; 2,96]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Progresja choroby ≥ 4 lat obserwacji				
Stenzl 2010	8/255 (3)	16/261 (6)	0,51 [0,22; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]

* w badaniu Karaolides 2012 okres obserwacji wyniósł 18 m-cy (mediana 14 m-cy)

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej nie wykazały statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do progresji choroby po 12 m-cach (RR: 0,53 [95%CI: 0,16; 1,78]) ani progresji choroby powyżej 12 m-cy - metaanaliza obejmowała wyniki dotyczące progresji po 9, 12 i powyżej 12 m-cy (RR: 0,57 [95%CI: 0,26; 1,26]). Również w badaniach pierwotnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do zgonów

Publikacja	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
Zgony w ciągu 9 m-cy				
Stenzl 2010	5/421 (1)	5/381 (1)	0,90 [0,26; 3,10]	-0,00 [-0,02; 0,01]
Zgony w ciągu 12 m-cy				
Hermann 2011	5/112 (4)	0/118 (0)	11,58 [0,65; 207,10]	NNH = 22 [11; 302]
O'Brien 2013	7/97 (7)	1/88 (1)	6,35 [0,80; 50,60]	NNH = 16 [8; 210]
Zgony w ciągu 9-12 m-cy				
Metaanaliza	17/630 (3)	6/587 (1)	2,51 [1,04; 6,09]	NNH = 59 [30; 694]

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia zgonu w ciągu 9-12 miesięcy obserwacji (RR: 2,51 [95%CI: 1,04; 6,09]). Wg AKL wnioskodawcy w żadnym przypadku nie stwierdzono ich związku z otrzymywaną terapią.

Tabela 27. Wyniki analizy trafności diagnostycznej dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do czułości i swoistości

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań (RCT+nRCT)	Średnia ważona liczbą pacjentów (mediana)			
		PDD		WLD	
		Czułość	Swoistość	Czułość	Swoistość
Analiza z poziomu pacjenta (patient-level)					
Zmiany ogółem	12	88% (96%)	69% (63%)	67% (76%)	69% (69%)
Zmiany CIS	11	86% (88%)	82%	71% (52%)	72%
Analiza z poziom biopsji (biopsy-level)					
Zmiany ogółem	16	93% (98%)	50% (42%)	72% (72%)	65% (60%)
Zmiany CIS	12	91% (95%)	-	57% (61%)	-

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

Swoistość PDD odnosząca się od odsetka pacjentów była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla WLD w odniesieniu do wszystkich zmian nowotworowych i wynosiła w obu przypadkach 69% (wyniki dotyczące swoistości zamieszczone były jedynie w badaniach jednoramiennych).

Dodatkowe badanie odnalezione przez analityków Agencji

Tabela 28. Wyniki dotyczące trafności diagnostycznej w badaniu obserwacyjnym Palou 2015

Parametr		PDD (95%CI)	WLD (95%CI)	p
Analiza z poziom biopsji (biopsy-level)				
Czułość	całkowita	93,2 (91,0–95,1)	76,5 (73,2–79,8)	<0,001
	w momencie początkowej diagnozy	90,6 (85,8–94,3)	72,4 (66,3–78,6)	<0,001
	w momencie follow-up	94,5 (91,9–96,5)	78,5 (74,5–82,4)	<0,001
Swoistość		74,1 (71,3–76,8)	87,3 (85,2–89,5)	<0,001
PPV		70,2 (67,1–73,3)	79,8 (76,6–83,1)	<0,001
NPV		94,4 (92,4–95,9)	85,0 (82,8–87,3)	<0,001
Analiza z poziomu pacjenta (patient-level)				
Czułość		95,0% (91,2–97,5),	94,5% (CI 90,6–97,1)	b.d.

W badaniu obserwacyjnym Palou 2015 analiza z poziomu biopsji dla porównania PDD vs WLD wykazała wyższą całkowitą czułość diagnostyczną (93,2% vs 76,5%, $p < 0,001$), ale mniejszą swoistość PDD (74,1% vs 87,3%, $p < 0,001$). Analiza z poziomu pacjenta nie wykazała różnic w czułości (95,0% vs 94,5%). W badaniu zwrócono uwagę na duże rozbieżności wyników otrzymanych w poszczególnych ośrodkach.

5.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniach RCT dla okresu obserwacji 9-12 m-cy.*

Publikacja	TURBT-PDD n/N (%)	TURBT-WLD n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]
AEs ogółem				
Hermann 2011	30/112 (27)	11/118 (9)	2,87 [1,51; 5,45]	NNH = 5 [3; 12]
Stenzl 2010	202/421 (48)	193/381 (51)	0,95 [0,82; 1,09]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Metaanaliza	232/533 (44)	204/499 (41)	1,58 [0,52; 4,77]	0,07 [-0,13; 0,27]
AEs związane z leczeniem				
Herman 2011	6/112 (5)	1/118 (1)	6,32 [0,77; 51,68]	NNH = 22 [11; 4247]
Stenzl 2010	33/421 (8)	0/381 (0)	60,65 [3,73; 986,43]	NNH = 12 [9; 19]
Metaanaliza	39/533 (7)	1/499 (<1)	25,35 [4,83; 132,98]	NNH = 14 [10; 20]
AEs prowadzące do utraty z badania				
Herman 2011	4/112 (4)	0/118 (0)	9,48 [0,52; 174,05]	0,04 [-0,002; 0,07]
Stenzl 2010	1/421 (<1)	1/381 (<1)	0,90 [0,06; 14,42]	-0,00 [-0,01; 0,01]
Metaanaliza	5/533 (1)	1/499 (<1)	3,62 [0,62; 21,18]	0,01 [-0,002; 0,02]
SAEs ogółem				
Herman 2011	12/112 (11)	4/118 (3)	3,16 [1,05; 9,51]	NNH = 13 [7; 136]
Stenzl 2010	39/421 (9)	32/381 (8)	1,10 [0,71; 1,72]	0,01 [-0,03; 0,05]
Metaanaliza	51/533 (10)	36/499 (7)	1,65 [0,60; 4,51]	0,04 [-0,03; 0,10]
SAEs związane z leczeniem				
Herman 2011	0/112 (0)	0/118 (0)	-	-
Stenzl 2010	0/112 (0)	0/118 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]
Metaanaliza	1/533 (<1)	0/499 (0)	1,92 [0,17; 21,51]	0,00 [-0,005; 0,01]

* Stenzl 2010 – 9 m-cy, Hermann 2011 – 12 m-cy

Wyniki metaanalizy badań RCT przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia w ciągu 9-12 miesięcy obserwacji zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR: 25,35 [95%CI: 4,83; 132,98]), nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analiza działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w badaniach RCT. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych (Stenzl 2010: 132/421 (31%) vs 122/381 (32%), RR: 0,98 [95%CI: 0,80; 1,20]) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Stenzl 2010: 50/421 (12%) vs 44/381 (12%), RR: 1,03 [0,70; 1,50]).

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa procedury PDD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniach jednoramiennych

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

5.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dziewięć pierwotnych badań z randomizacją porównujących zabieg przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) z wykorzystaniem metody fotodynamicznej (PDD) z użyciem heksylu aminolewulinianu (HAL) jako procedury dodanej do TURBT w świetle białym (TURBT-WLD) względem samej TURBT-WLD). Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono dwadzieścia jeden badań jednoramiennych ukierunkowanych na ocenę trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa PDD z użyciem HAL.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne niższe ryzyko nawrotu choroby dla większości ocenianych okresów obserwacji, tj. 3-4 m-ce (RR: 0,74 [95%CI: 0,61; 0,91]), 6 m-cy (RR: 0,82 [95%CI: 0,68; 0,97]), 9 m-cy RR: 0,79 [95%CI: 0,68; 0,92]), 12 m-cy (RR: 0,70 [95%CI: 0,55; 0,89]), 2 lata (RR: 0,68 [95%CI: 0,50; 0,91]) i 3 lata (RR: 0,76 [95%CI:0,62; 0,94]). Różnica dla okresu obserwacji wynoszącego ≥ 4 lat nie osiągnęła istotności statystycznej (RR: 0,82 [95% CI: 0,63; 1,06]).

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

Swoistość PDD odnosząca się od odsetka pacjentów była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla WLD w odniesieniu do wszystkich zmian nowotworowych i wynosiła w obu przypadkach 69% (wyniki dotyczące swoistości zamieszczone były jedynie w badaniach jednoramiennych).

Ponadto analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej opublikowane po dacie złożenia wniosku – prospektywne badanie obserwacyjne Palou 2015. Miało ono na celu ocenę czułości PDD w porównaniu do WLD w rutynowej praktyce klinicznej w Hiszpanii. Analiza z poziomu biopsji dla porównania PDD vs WLD wykazała wyższą całkowitą czułość diagnostyczną (93,2% vs 76,5%, $p < 0,001$), ale mniejszą swoistość PDD (74,1% vs 87,3%, $p < 0,001$). Analiza z poziomu pacjenta nie wykazała różnic w czułości (95,0% vs 94,5%). W badaniu zwrócono uwagę na duże rozbieżności wyników otrzymanych w poszczególnych ośrodkach.

Wyniki metaanalizy badań RCT przeprowadzonej dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia w ciągu 9-12 miesięcy obserwacji zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR: 25,35 [95%CI: 4,83; 132,98]), nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analiza działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w badaniach RCT. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych (Stenzl 2010: 132/421 (31%) vs 122/381 (32%), RR: 0,98 [95%CI: 0,80; 1,20]) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Stenzl 2010: 50/421 (12%) vs 44/381 (12%), RR: 1,03 [0,70; 1,50]).

5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Opis metodyki

W dniu 05.07.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowanych substancji. Przeszukane zostały strony instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA):

- URPL – <http://www.urpl.gov.pl/>
- EMA – <http://www.ema.europa.eu/>
- FDA – <https://www.fda.gov/>

W wyniku przeszukiwania powyższych stron internetowych odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, które zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 31. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Agencja	Data ukazania się komunikatu	Najważniejsze informacje zawarte w komunikacie
URPL, Polska	08.02.2012 r.	<p>W związku z zastrzeżeniami dotyczącymi zapewnienia jakości i niespełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), które zostały zidentyfikowane podczas inspekcji GMP w fabryce Ben Venue Laboratories (USA), Europejska Agencja Leków (EMA) oraz niektóre z europejskich agencji zwróciły się z prośbą o podjęcie dodatkowych środków ostrożności w stosunku do produktów wytwarzanych w Ben Venue Laboratories (USA).</p> <p>Dodatkowa kontrola jakości dla produktów pochodzących z w Ben Venue Laboratories (USA) zalecana przez organy regulacyjne polega na wizualnej ocenie roztworu po rekonstrukcji.</p> <p>Zalecany sposób postępowania w trakcie przygotowywania roztworu Hexvix:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Należy postępować zgodnie z instrukcją dotyczącą przygotowania produktu do stosowania podaną w ulotce dla pacjenta.2. Przygotowany roztwór należy poddać ocenie wizualnej. Otrzymany roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty. <p>Należy podkreślić, iż GE Healthcare nie otrzymało do chwili obecnej żadnych zastrzeżeń od odbiorców produktu, nie zgłoszono również żadnych działań niepożądanych związanych z jakością produktu.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych z toczącej się inspekcji nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość i bezpieczeństwo produktu.</p> <p>Źródło: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Dear_Doctor_Letter_Poland.pdf, dostęp: 05.07.2018 r.</p>
	13.12.2012 r.	<p>W związku z zakończeniem w dniu 15 czerwca 2012 r. procedury SE/H/478/01/II/028/G, w ramach której dotychczasowy wytwórca produktu Hexvix, Ben Venue Laboratories (USA) został zmieniony na firmę Patheon Italia s.p.a. (Włochy), niniejszym chcielibyśmy powiadomić Państwa, że:</p> <ul style="list-style-type: none">- Zobowiązaliśmy się do przeprowadzenia trzymiesięcznej oceny stabilności leku przed wypuszczeniem produktu od nowego wytwórcy Patheon Italia s.p.a. na rynek. W dniu 23 lipca 2012 r. dostarczono do Agencji Rejestracyjnej Leków (MPA, Medicinal Product Agency) w Szwecji (kraju referencyjnym) podsumowanie danych, potwierdzające że wyniki są zgodne ze specyfikacją i porównywalne ze

Agencja	Data ukazania się komunikatu	Najważniejsze informacje zawarte w komunikacie
		<p>znanym profilem stabilności produktu leczniczego. MPA nie wyraziła uwag na temat dostarczonych danych.</p> <ul style="list-style-type: none">- Dlatego każde zamówienie skonfekcjonowane i zwolnione do obrotu przez Orifice (wytwórca odpowiedzialny za pakowanie w opakowania zewnętrzne w tym złożenie zestawu produktu Hexvix, tj. proszku i rozpuszczalnika) zrealizowane po tym terminie zawierać będzie produkt leczniczy Hexvix wyprodukowany przez Patheon Italia s.p.a.- Pierwsze serie wyprodukowane przez Patheon we wrześniu 2012 r. zostaną przywiezione do centrum dystrybucji Ipsen w Dreux (Francja) i będą dostępne we wszystkich krajach UE w zależności od pozostałego zapasu produktu Hexvix, wyprodukowanego przez poprzedniego wytwórcę. Przewidywany czas dostępności na polskim rynku do października 2012 r. <p>W oparciu o powyższe informacje, poprzedni komunikat z lutego 2012 r. należy uznać za nieaktualny.</p> <p>Źródło: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Hexvix_komunikat_wersja_ost..pdf, dostęp: 05.07.2018 r.</p>

ChPL Hexvix:

„Większość obserwowanych działań niepożądanych była przejściowa i miała charakter łagodny lub umiarkowany. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w trakcie badań klinicznych należy skurcz pęcherza obserwowany u 2,4% badanych, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu u 1,8% badanych, ból pęcherza u 1,7% badanych oraz krwiomocz u 1,7% badanych pacjentów. Wymienione działania niepożądane były spodziewane, na podstawie wcześniejszych doświadczeń podczas stosowania standardowej cystoskopii i procedur przezcewkowej resekcji pęcherza (TURB).”

„Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy zawsze uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zawsze mieć przygotowany sprzęt do ratowania życia pacjenta.
- Doświadczenie dotyczące ponownego podawania produktu Hexvix uzyskane po wprowadzeniu do obrotu nie wskazuje, aby produkt stanowił zagrożenie w przypadku jego ponownego zastosowania u pacjentów z rakiem pęcherza, jednak nie przeprowadzono badań w tym kierunku.
- Aminolewulinian heksylu nie powinien być stosowany u chorych na zapalenie pęcherza moczowego, np. po BCG-terapii lub z umiarkowaną lub ciężką leukocyturią. Przed podaniem preparatu należy wykluczyć rozległe zapalenie pęcherza za pomocą badania cystoskopowego. Zapalenie pęcherza może prowadzić do nadmiernego gromadzenia się porfiryń i zwiększonego ryzyka miejscowego działania toksycznego po naświetleniu oraz może być przyczyną uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.
- Jeśli podczas badania z użyciem światła białego stwierdza się rozległe zapalenie pęcherza, nie należy wykonywać badania z użyciem światła niebieskiego.
- U chorych, u których niedawno przeprowadzono zabiegi chirurgiczne na pęcherzu istnieje większe ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego w badaniu fluorescencyjnym w okolicy operowanej.”

Analitycy Agencji ustalili, iż odnalezione informacje nie mają wpływu na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego.

5.5. Ograniczenia

1. Należy zwrócić uwagę na niejednorodność dostępnych źródeł, w oparciu o które oszacowano poszczególne punkty końcowe. Punkty końcowe dotyczące skuteczności zostały oszacowane w oparciu o badania RCT, natomiast dotyczące trafności diagnostycznej – zarówno w oparciu o badania RCT jak i badania jednoramienne, z czego swoistość – tylko badania jednoramienne.
2. Zauważono pewną niekonsekwencję w podejściu analitycznym. Dla wyników dotyczących bezpieczeństwa wykonano łączną metaanalizę dla okresów obserwacji 9 i 12 m-cy, natomiast dla ryzyka nawrotów choroby takiej łącznej metaanalizy nie wykonano. Być może wynika to z liczby dostępnych wyników dla poszczególnych okresów obserwacji (bezpieczeństwo – po 1 badaniu, skuteczność – po kilka badań). Jednakże zasadne wydaje się przeprowadzenie metaanalizy obejmującej oprócz wyników badań, gdzie raportowano nawroty choroby w 12 miesięcznym okresie obserwacji, także wyniki badania Stenzl 2010 z 9-miesięcznym okresem obserwacji. Szczególnie, że badanie to zostało uznane przez wnioskodawcę za najbardziej wiarygodne z odnalezionych badań RCT ze względu na największą liczebność populacji i wielośrodkowość.
3. W analizie trafności diagnostycznej wyniki swoistości dla PDD (z HAL) i WLD przedstawione jako średnia z badań jednoramiennych ważona liczbą pacjentów są podobne dla obu interwencji. Tymczasem wytyczne EAU 2015, a także prace przeglądowe wskazują, że choć PDD w porównaniu z WLD charakteryzuje się wyższą czułością, to ma mniejszą swoistość. Prace te odnoszą się co prawda ogólnie do PDD bez względu na rodzaj zastosowanego fotouczulacza, jednakże zastanawiające wydaje się, że przy wynikach dla samego HAL, trend ten nie został zachowany.

6. Analiza ekonomiczna

Niniejszy rozdział stanowi część raportu Agencji nr: AOTM-OT-4351-10/2015 pn.: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67). Analiza weryfikacyjna”. Analiza ekonomiczna została wykonana przez firmę zewnętrzną, zaś analitycy AOTMiT dokonali walidacji wewnętrznej oraz własnych obliczeń na podstawie dołączonych modeli.

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy, w ramach przedstawienia opublikowanych analiz ekonomicznych, przedstawiono 5 publikacji, z czego publikacje *Malmstrom 2009*, *Thompson 2006* oraz *Życzynski 2006* opisywały wpływ na budżet, dlatego nie uwzględniono ich w poniższej tabeli.

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Garfield 2013 <u>Źródła finansowania:</u> <i>GE Healthcare</i>	USA	- PDD (cystoskopia w świetle białym i niebieskim z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu) vs. - WLD (cystoskopia w świetle białym) Wykonywane w trakcie początkowego TURBT	CEA; drzewo decyzyjne; horyzont: 5 lat; perspektywa: płatnik publiczny dyskontowanie: bd źródła danych o skuteczności: m.in. <i>Grossman 2012</i>	PDD: \$25 921; WLD: \$30 581; czas związany z brakiem nawrotu i progresji choroby: PDD: 4,9 r. WLD: 4,4 r. Wykorzystanie hexylu aminolewulinianu wiązało się z oszczędnościami płatnika oraz lepszymi efektami zdrowotnymi pacjentów.
Marteau 2013 [abstrakt konferencyjny i poster] <u>Źródła finansowania:</u> <i>Ipsen</i>	Anglia, Walia	- PDD (cystoskopia w świetle białym i niebieskim z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu) vs. - WLD (cystoskopia w świetle białym) Wykonywane w trakcie początkowego TURBT	CUA; Model Markova (ten sam model, co w analizie wnioskodawcy); horyzont: 40 lat; perspektywa: płatnik publiczny (NHS) dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty) źródła danych o skuteczności: m.in. <i>Burger 2013</i>	PDD: 7,88 QALY; £34 191 WLD: 7,82 QALY; £34 582 PDD terapią dominującą, również we wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości

Obie zidentyfikowane publikacje, których wiarygodność jest ograniczona poprzez brak finansowania z niezależnych źródeł, wskazują na opłacalność stosowania leku Hexvix w porównaniu do cystoskopii w świetle białym. Należy mieć na uwadze, że publikacja *Marteau 2013* bazuje na tym samym modelu co analiza wnioskodawcy, z czego może wynikać podobieństwo wyników zdrowotnych. Nie jest możliwe bezpośrednie porównanie wyników analizy *Garfield 2013* z wynikami analizy wnioskodawcy z uwagi na inny oceniany punkt końcowy (*Garfield 2013*: czas związany z brakiem nawrotu i progresji choroby; analiza wnioskodawcy: QALY).

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji w bazie Embase, nie odnaleziono innych publikacji oceniających opłacalność kosztową stosowania leku Hexvix w rozważanej populacji docelowej.

6.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności jednorazowego zastosowania procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) w terapii uzupełniającej zabieg TURBT (przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego) względem zabiegu TURBT w świetle białym (WLD) w populacji przedstawionej w projekcie programu lekowego tj. u pacjentów powyżej 18 r. ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T \leq 1) mięśniówki, wieloogniskowym (\geq 3 ognisk) RPM zakwalifikowanych do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowanych do zabiegu re-TURBT, u których wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości lub wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Porównywane interwencje

Interwencja: procedura fotodynamiczna w świetle niebieskim z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym. Hexvix podawany jest dopęcherzowo przez cewnik na 1-2 godziny przed zabiegiem.

Komparator: Zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym.

Perspektywa

NFZ

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej, gdyż wszystkie uwzględnione w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dożywni (ograniczenie do 40 lat; początkowy wiek kohorty: 67 lat)

Dyskontowanie

Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%.

W analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- zabiegów TURBT/re-TURBT z WLD
- zabiegów TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem PDD (w tym leku Hexvix)
- cystektomii
- cystoskopii w świetle białym
- tomografii komputerowej
- immunoterapii: szczepionki BCG
- chemioterapii dopęcherzowej: mitomycyny
- neoadjuwantowej terapii przed cystektomią (M-VAC: metotreksat + doksorubicyna + cisplatyna + winblastyna; GC: cisplatyna + gemcytabina, w analizie wrażliwości uwzględniono również GP: paklitaksel + gemcytabina)
- leczenia paliatywnego (schemat GC, w AW uwzględniono schemat M-VAC)

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które oszacowano na podstawie danych NFZ (zarządzeń Prezesa) oraz wykazu leków refundowanych. Koszt zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD jest droższy od TURBT z WLD o cenę brutto leku Hexvix [REDACTED] oraz o oszacowany na podstawie opinii ekspertów dodatkowy koszt związany z pozostałymi materiałami medycznymi i amortyzacją sprzętu [REDACTED]

Model

Analiza została oparta na wykonanym przez Pharmerit International modelu "Hexvix + blue light cost-effectiveness model in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) – Poland". Model został wykonany w programie Excel i dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie to polegało na uzupełnieniu modelu o parametry kliniczne w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny RCT, charakterystyki pacjentów (w tym rozkład kohorty względem ryzyka wystąpienia nawrotu), parametry dotyczące schematów postępowania terapeutycznego w populacji docelowej w Polsce, parametry kosztowe oraz stopy dyskontowe.

Porównywano:

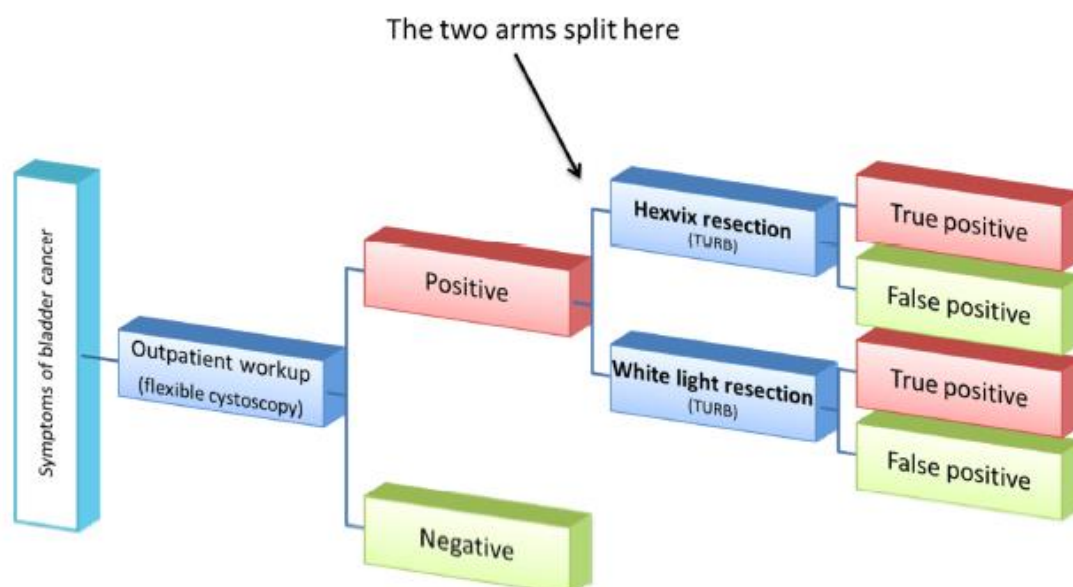
- interwencję: Hexvix stosowany jest w początkowym zabiegu TURBT/reTURBT, a w każdym następnym wykorzystywane jest wyłącznie światło białe;
- z komparatorem: podczas zabiegu TURBT wykorzystywane jest wyłącznie światło białe.

Model składa się z dwóch części: drzewa decyzyjnego oraz modelu Markova

Drzewo decyzyjne służyło przyporządkowaniu pacjentów do poszczególnych ścieżek diagnostycznych i do ustalenia początkowego rozkładu kohorty w modelu Markova. Zgodnie z opisem przedstawionym w analizie wnioskodawcy do modelu włączono kohortę 1 000 pacjentów z objawami RPM. Wszyscy pacjenci zostali poddani cystoskopii w świetle białym, której pozytywny wynik decydował o przeprowadzeniu zabiegu TURBT (z wykorzystaniem Hexvix lub tylko w świetle białym), a negatywny wynik (zarówno prawdziwie jak i fałszywie negatywny) decydował o nieuwzględnieniu tej populacji w dalszej części modelu. Przeprowadzona po zabiegu TURBT biopsja umożliwiła weryfikację wcześniejszej diagnozy. Pacjenci z wynikiem fałszywie pozytywnym zostali wyłączeni z dalszej obserwacji i trafili do stanu „cancer free”, a pacjenci z wynikiem prawdziwie pozytywnym, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu klasyfikowani byli do jednej z trzech grup ryzyka (niskie, średnie, wysokie). W dalszej części modelu podział na grupy ryzyka wykorzystany został w celu ustalenia prawdopodobieństwa nawrotu oraz progresji, jak również zdeteminowania częstości wizyt w okresie obserwacji oraz sposobu postępowania po zabiegu TURBT (dodatkowy zabieg TURBT, terapia BCG).

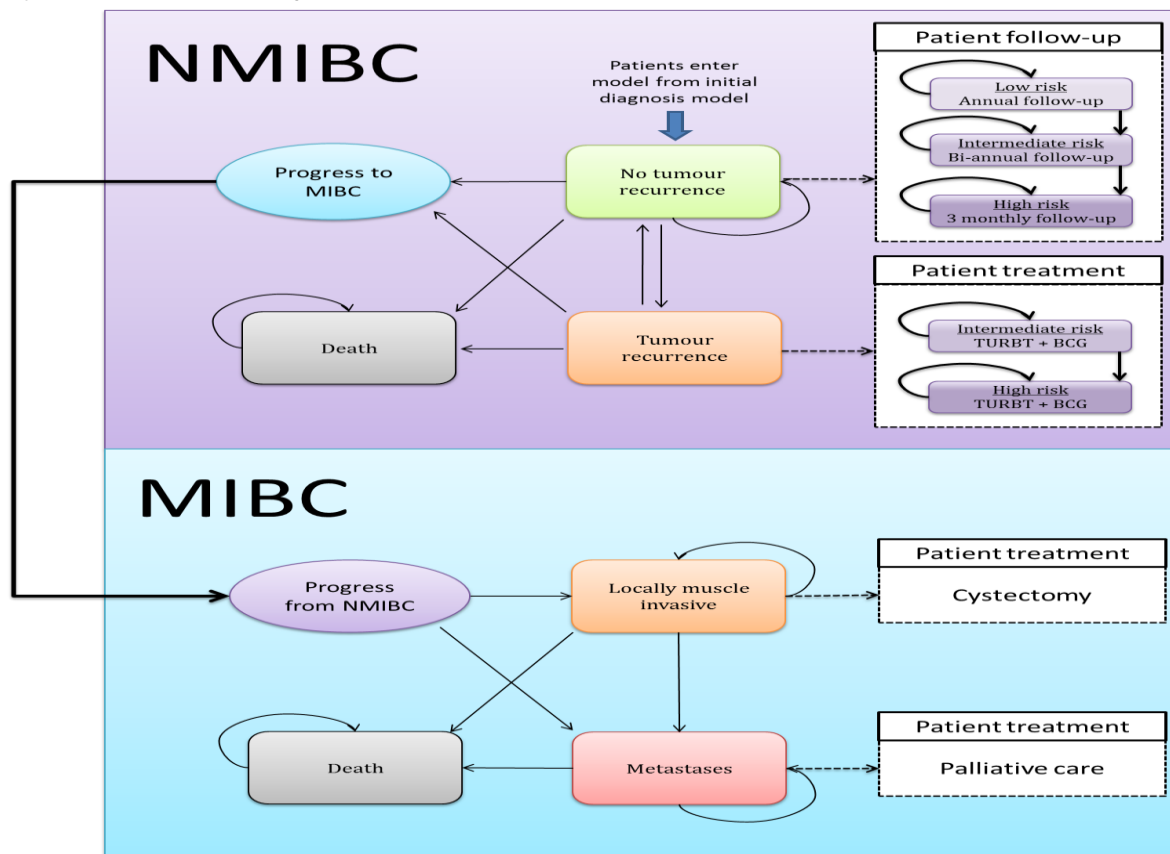
Komentarz Agencji: Zdaniem analityków AOTMiT opis modelu przedstawiony w analizie wnioskodawcy może wprowadzać w błąd, ponieważ do modelu powinna zostać włączona kohorta pacjentów z pozytywnym wynikiem wstępnych badań diagnostycznych (np. cystoskopii), a nie pacjentów z objawami RPM. Ponadto, podział na pacjentów z wynikiem dodatnim/ujemnym powinien być dokonany na podstawie cystoskopii wykonanej w ramach TURBT, a nie diagnostyki wstępnej. Oznacza to, że w modelu powinni zostać uwzględnieni zarówno osoby z wynikiem dodatnim jak i ujemnym.

Rysunek 1. Model diagnostyki wstępnej – drzewo decyzyjne



Model Markova uwzględnia 21 stanów modelu uwzględniających grupy ryzyka, wyniki testów diagnostycznych oraz testów w okresie obserwacji. Stany były zróżnicowane w zależności od faktu, czy pacjent był przed czy po nawrocie choroby. Stany te zostały szczegółowo opisane w Tabeli 32 analizy wnioskodawcy (str. 47-48). Poniżej przedstawiono schemat przejść w modelu.

Rysunek 2. Schemat przejść w modelu Markova



Długość cyklu przyjęto równą 3 miesiące. Wiek początkowy kohorty pacjentów określono na 67 lat. Z uwagi na brak dowodów wskazujących na korzyść użycia leku Hexvix po resekcji guza, korzyść tę uwzględniono wyłącznie do momentu pierwszego nawrotu choroby.

Tabela 33. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Rozpowszechnienie RPM w populacji z objawami	20%	Brak podania źródła w analizie wnioskodawcy (wg analityków Agencji wartość ta może pochodzić z publikacji Marteau 2013, gdzie przyjęto ją na podstawie opinii eksperta)
Odsetek mężczyzn	77,8%	KRN
Czułość testu PDD / WLD	88% / 67%	AKL wnioskodawcy
PPV testu PDD / WLD	87% / 72%	Badania włączone do AKL
Nawrót choroby (TURBT-PDD vs TURBT-WLD) dla każdej z grup, tj. niskiego/średniego/wysokiego ryzyka	RR=0,70 [0,55-0,89]	AKL wnioskodawcy, dane dla 12-miesięcznego okresu obserwacji
Ryzyko progresji u nieleczonych vs. leczonych	RR=2,56	Millan-Rodriguez 2000
% rozkład kohorty względem ryzyka: niskie/średnie/wysokie: interwencja	21,50 / 65,00 / 13,50	Burger 2013
% rozkład kohorty względem ryzyka: niskie/średnie/wysokie: komparator	20,35 / 66,15 / 13,50	Skrzypczyk 2012

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo przejścia z grupy umiarkowanego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka po nawrocie	0,335	Opinia eksperta
Odsetek chorych po progresji, u których wystąpiło stadium przerzutów odległych	0,25	<i>Babjuk 2013</i> , opinia eksperta
Odsetek chorych z grupy wysokiego ryzyka przyjmujących BCG	0,90	Brak informacji o źródle
Odsetek chorych z grupy średniego ryzyka przyjmujących BCG	0,25	Brak informacji o źródle
Odsetek przyjmowania chemioterapii neoadjuwantowej	0,30	Brak informacji o źródle
Koszty		
Cystoskopia w świetle białym	171,85	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Cystoskopia w świetle niebieskim	2 160,67	Dane NFZ; 23/2014/DSOZ
TURBT w świetle białym	2 704,00	Dane NFZ; 23/2014/DSOZ
TURBT w świetle białym i niebieskim (TURBT + Hexvix + amortyzacja + pozostałe koszty med.)	4 692,83	Dane NFZ; 23/2014/DSOZ, wniosek, Analiza kosztowa HTA Consulting 2013
Cystektomia	15 808,00	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Leczenie paliatywne (3 m-ce)	5 916,83	WLR; <i>Krzakowski 2006</i> , Onkologia Kliniczna, 2006
Tomografia komputerowa	329,34**	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Chemioterapia neoadjuwantowa	6 107,45	WLR; <i>Krzakowski 2006</i>
Dawka mitomycyny	253,12	WLR
Dawka BCG	326,51	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Koszt Hexvix	1 918,73	Wniosek ref.
Użyteczności		
Użyteczność bazowa	0,798	dane dla populacji ogólnej po 65 r.ż., <i>Golicki 2010</i>
Przerzuty nowotworowe	0,436	<i>Kulkarni 2007</i>
Spadek użyteczności spowodowany cystektomią	0,17	<i>Kulkarni 2007</i>
Spadek użyteczności spowodowany TURBT**	0,10	<i>Kulkarni 2007</i>
Spadek użyteczności spowodowany BCG	0,02	<i>Kulkarni 2007</i>

*wartość z modelu; w analizie wnioskodawcy zapisane jako 329,00 zł

**dotyczy zarówno TURBT w świetle białym jak i niebieskim

Analiza wrażliwości

Wykonano probabilistyczną (PSA) i deterministyczną (DSA) analizę wrażliwości. W ramach DSA przeprowadzono 19 wariantów, w którym testowano: rozkład płci, rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu, prawdopodobieństwo nawrotu, PPV, wartości spadku użyteczności, koszty oraz dyskontowanie. Szczegółowo zostało to opisane w Tabeli 35 analizy wnioskodawcy (str. 57–60).

Walidacja modelu

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono walidację wewnętrzną, w której testowano skrajne wartości parametrów modelu oraz sprawdzano kod źródłowy. W ramach walidacji konwergencji porównano wyniki analizy z wynikami dwóch analiz ekonomicznych (*Garfield 2013, Marteau 2013*). W celu dokonania walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazie Medline, w którym odnaleziono badanie obserwacyjne przedstawiające dane dotyczące liczby nawrotów nowotworu w jednym z polskich szpitali. Różnice pomiędzy wynikami tego badania a wynikami analizy wnioskodawcy dotyczące liczby nawrotów RPM/pacjenta tłumaczono małą liczebnością badanej grupy i prawdopodobną rozbieżnością obu populacji.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:

- rozkład płci dla populacji docelowej określono na podstawie danych dla osób ze zdiagnozowanym RPM, możliwe różnice pomiędzy tymi populacjami;
- wykorzystane w analizie parametry dotyczące skuteczności leczenia dotyczyły populacji ogólnej chorych z RPM, nienaciekającego mięśniówki, która nie była identyczna z populacją docelową;
- wyznaczone w ramach AKL wartości RR dla dotyczące nawrotów zostały oszacowane bez uwzględnienia podziału na niskie/średnie/wysokie ryzyko nawrotu;
- rozkład grup ryzyka przyjęto na podstawie innej publikacji niż wykorzystywanej w analizie do wyznaczenia prawdopodobieństwa progresji i nawrotu: niespójność z uwagi na inne definicje grup ryzyka w obu publikacjach;
- nie odnaleziono badań oceniających jakość życia chorych z RPM - wykorzystano dane z publikacji *Kulkarni 2007*, w której wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych dla innych nowotworów;
- niepewność związana z niejednoznaczną klasyfikacją pacjentów do odpowiednich grup ryzyka;
- część parametrów ustalono na podstawie opinii eksperta;
- w zależności od sposobu rozliczania możliwy inny koszt cystoskopii przezcewkowej;
- brak uwzględnienia dodatkowych kosztów pracy personelu medycznego;
- możliwa niedokładność wzoru użytego do obliczenia średniej powierzchni ciała;

Część z ww. parametrów przetestowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Jedynie perspektywa NFZ, ale wszystkie uwzględnione w analizie koszty ponoszone są przez NFZ.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Wykorzystanie wartości RR dla nawrotów choroby dla okresu 12 miesięcy spowodowało wykluczenie badania, w którym wzięła udział największa liczba pacjentów (<i>Stenzl 2010</i>).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów związanych z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego, ale nie wydaje się to być ograniczeniem analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	Rozbieżności pomiędzy opisami przeglądu systematycznego podważają jego wiarygodność. Opis pod Tabelą.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE	1.Nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności dla RPM, co wnioskodawca wskazał jako ograniczenie analizy. 2.Błędnie przyjęta wartość dekrementu użyteczności dla TURBT. Opis pod Tabelą.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Nieścisłości, które pojawiły się w analizie, zostały przedstawione pod tabelą.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono pewne nieścisłości, m.in.:

- Powołując się na publikację *Kulkarni 2007* przyjęto wartość dekrementu użyteczności spowodowanego TURBT na poziomie 0,10. W rzeczywistości wartość dekrementu podanego w publikacji wynosi 0,06, a podana tam w tabeli wartość 0,1 była jedynie zaokrągleniem tej wartości, o czym świadczą również podane tam przedziały ufności (0,03-0,09).
- Pewne zastrzeżenia wzbudza przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności. Zgodnie z Tabelą 42 w bazie Pubmed odnaleziono 1294 publikacje, a wg Rysunku 9 w wyszukiwaniu Pubmed+CEA_Registry+Google odnaleziono 1294 publikacje. Nie jest możliwe, by te liczby były sobie równe, gdyż np. publikacje *Kulkarni 2009* oraz *Kulkarni 2007* nie pochodzą z wyszukiwania w bazie Pubmed. Prawdopodobnie przedstawiony na rysunku 9 schemat włączenia publikacji do analizy
- użyteczności zawiera błędne dane liczbowe, co podważa wiarygodność przedstawionego w analizie wnioskodawcy przeglądu systematycznego.
- Użyto niewłaściwego sformułowania „Założono, że pacjenci (...) ponoszą jedynie koszty cystoskopii” (str. 34), co jest nieprawidłowe, gdyż - zgodnie z założeniami analizy wszystkie uwzględnione w analizie koszty ponoszone są przez płatnika.
- Napisano, że wynikiem zdrowotnym przedstawionym w publikacji *Garfield 2013* są QALY, podczas gdy jest nim czas uniknięcia obciążenia związanego z RPM.

Ponadto, nie przedstawiono źródeł, na podstawie których przyjęto wartość chorobowości pacjentów, odsetki pacjentów przyjmujących chemioterapię neoadjuwantową oraz szczepionki BCG w poszczególnych grupach ryzyka.

Ograniczenia dotyczące modelu i wykorzystanych w nim wartości przedstawiono w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy*.

6.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia modelu:

- Obliczenia modelu oparto na wartości predykcyjnej dodatniej (PPV), która w modelu została wpisana jako wartość stała, choć w rzeczywistości zmienia się w zależności od chorobowości. Właściwym podejściem byłoby uzależnienie obliczeń modelu od wartości czułości i swoistości, co zostało przedstawione w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.
- Przedstawiono błędne odwołania komórek w modelu. Obliczając odsetek pacjentów z wynikiem prawdziwie dodatnim (czułość x chorobowość) odwołano się do wartości PPV zamiast do czułości. Błąd ten został skorygowany poprzez uwzględnienie prawidłowych odwołań w obliczeniach przedstawionych w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.
- Opis modelu przedstawiony w analizie wnioskodawcy sugeruje, że model rozpoczyna się w momencie przeprowadzenia wstępnej cystoskopii w świetle białym. Jednakże, biorąc pod uwagę wykorzystanie na tym etapie różnych wartości parametrów diagnostycznych (dla jednego ramienia WLD, a dla drugiego PDD) należy przypuszczać, że pacjenci wchodzący do modelu są pacjentami z dodatnim wynikiem cystoskopii, a rozdział na pacjentów z wynikiem dodatnim/ujemnym przeprowadzany jest na podstawie cystoskopii wykonywanej w ramach TURBT. Z tego względu model powinien uwzględniać również pacjentów z wynikiem ujemnym (gdyż zostały na ich poniesione koszty związane z zabiegiem TURBT), a chorobowość wśród pacjentów przystępujących do modelu powinna mieć znacznie wyższą wartość niż przedstawiona w analizie wnioskodawcy wartość 20%. Analitycy AOTMiT wprowadzili niezbędne zmiany, które zostały opisane w rozdziale *Obliczenia własne Agencji*.
- Wykorzystana w modelu różnica efektu zdrowotnego pomiędzy interwencją a komparatorem bazuje na wartości RR dla nawrotu choroby dla okresu 12 miesięcy (RR=0,70). Jednakże, wykorzystanie tej wartości wiązało się z wykluczeniem badania *Stenzl 2010*, w którym wzięła udział największa liczba pacjentów. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* uwzględniono wyniki badania *Stenzl 2010* dla 9 miesięcy, które dołączono do wyników metaanalizy dla 12 miesięcy.

Ocena analizy wrażliwości

- Wśród parametrów testowanych w analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych wartości RR nawrotu choroby. W analizie wnioskodawcy testowano jedynie wartości dla dwóch innych badań: *Dragonescu 2011* i *Burger 2013*. Nie testowano natomiast wyników analizy dla innych niż 12 miesięcy okresów czasu, co miałyby istotny wpływ na wyniki analizy.
- Istotny wpływ na wyniki analizy mają również wartości czułości testu diagnostycznego, których nie przetestowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono warianty testujące alternatywne wartości parametrów diagnostycznych (czułość i swoistość) oraz inną wartość RR nawrotu choroby.

6.5. Wyniki analizy ekonomicznej

6.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Zestawienie efektów zdrowotnych dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD

Efekty zdrowotne	TURBT-PDD	TURBT-WLD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	██████	██████
Liczba lat życia (LY)	██████	██████

Wyniki wskazują na większe efekty zdrowotne pacjentów stosujących TURBT-PDD niż TURBT-WLD. Wszystkie zaprezentowane w AWA analizie wyniki przedstawione zostały z perspektywy NFZ, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD

Kategoria kosztów	TURBT-PDD	TURBT-WLD
Koszt Hexvix	██████	█
Koszty łączne	██████	██████

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w dożywotnim horyzoncie czasowym terapia z wykorzystaniem Hexvix jest droższa od porównywanej terapii o 171,83 zł.

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	TURBT-PDD vs. TURBT-WLD
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	██████
Różnica kosztów [zł]	██████
ICUR [zł/QALYG]	██████

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wartość ICUR równą ██████/QALY.

Z uwagi na ograniczenia modelu przedstawione w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy*, w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki, które wydają się być bardziej wiarygodne.

6.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym ██████, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Hexvix wynosi ██████.

Z uwagi na błędy w strukturze modelu, szczegółowo opisane w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy*, w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wartości ceny progowej, które wydają się być bardziej wiarygodne.

Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano wyższość TURBT-PDD z HAL nad TURBT-WLD.

6.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

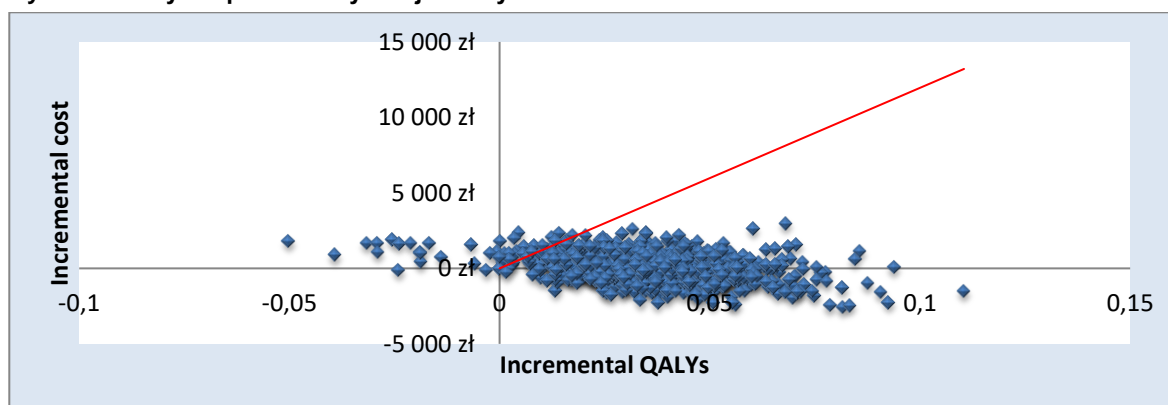
Spośród 19 rozpatrywanych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości w dwóch z nich (wariant nr 3 i wariant nr 12) wyniki wskazały na dominowanie terapii z wykorzystaniem Hexvix nad terapią TURBT-WLD. W pozostałych wariantach Hexvix okazał się terapią kosztowo-efektywną. W poniższej tabeli przedstawiono również wariant, który miał największy wpływ na zmianę ICUR (wariant 4).

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wybrane parametry

Wariant	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN [zł/opakowanie]
Wariant 3	RR nawrotu (wartość w an. podst.: 0,70; metaanaliza)	0,4 (Dragonescu 2011)	█ (dominacja Hexvix)	█
Wariant 4		0,752 / 0,836 / 0,561 (Burger 2013)	█	█
Wariant 12	Dyskontowanie	Koszty 0%, efekty zdrowotne: 0%	█ (dominacja Hexvix)	█

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazały, że z 1 000 przeprowadzonych symulacji 95,9% znajduje się poniżej progu opłacalności. 53,5% wyników wskazuje na wyższy koszt i wyższą skuteczność terapii z wykorzystaniem leku Hexvix, a 44,6% wyników wskazuje na jej dominowanie nad TURBT w świetle białym. W 1,7% przypadków terapia z wykorzystaniem Hexvix jest zdominowana przez TURBT-WLD, a pozostałe 0,2% wskazuje na mniejsze koszty i gorsze efekty zdrowotne ocenianej terapii. Wyniki te zostały przedstawione graficznie poniższym rysunkiem, pochodzącym z analizy wnioskodawcy.

Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości TURBT-PDD vs. TURBT-WLD.



6.6. Obliczenia własne Agencji

Z powodu ograniczeń analizy opisanych w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy* analitycy Agencji uznali za konieczne przeprowadzenie własnych obliczeń. Uwzględniono poniższe zmiany:

- Zmieniono formuły i odwołania w modelu, uzależniając wyniki modelu od wartości czułości i swoistości, a nie od PPV.
- Na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej przyjęto wartości czułości 0,88 dla PDD i 0,67 dla WLD oraz wartość specyficzności równą 0,69 zarówno dla PDD jak i dla WLD.
- Przyjętą na podstawie opinii eksperta (cytowanego w analizie wnioskodawcy) wartość PPV równą 0,95 (zarówno dla PDD jak i WLD) wykorzystano do obliczenia chorobowości w początkowej kohorcie pacjentów (88,4%). Biorąc pod uwagę fakt, że do modelu powinni być włączani pacjenci po wstępnych badaniach diagnostycznych, współczynnik chorobowości w tej grupie chorych powinien być znacznie wyższy

niż wykorzystana w analizie wnioskodawcy wartość 20%, a obliczona wartość 88,4% wydaje się być zasadna.

- Przyjmując, że przydział do grupy pozytywny/negatywny modelu przeprowadzony jest na podstawie cystoskopii wykonanej w ramach TURBT, w modelu uwzględniono również pacjentów z wynikiem negatywnym.
- Zgodnie z publikacją *Kulkarni 2007* wartość dekrementu użyteczności przyjęto na poziomie 0,06, zamiast na poziomie 0,10. Dotyczy to zarówno TURBT-WLD jak i TURBT-PDD

Wyniki przedstawiono dla dwóch wariantów: uwzględniających wartość RR wykorzystaną w analizie (RR dla 12 miesięcy, równe 0,70) oraz wartość RR z metaanalizy dla 12 miesięcy uzupełnioną o wyniki badania *Stenzl 2010* dla 9 miesięcy (RR=0,78).

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wg AOTMiT

Wariant analizy	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
Wynik analizy podstawowej	■	■	■	■
1. Wynik wg Agencji dla RR=0,70	■	■	■	■
2. Wynik wg Agencji dla RR=0,78	■	■	■	■

Wprowadzone zmiany spowodowały znaczny wzrost wartości współczynnika ICUR: dla wariantu bez zmiany RR nawrotu zaobserwowano ponad 4-krotny wzrost wartości ICUR, a dla wariantu ze zmianą RR – wzrost prawie 14-krotny. Pomimo tak znacznych zmian, w obu wariantach wartość ta jest poniżej progu opłacalności, tzn. oceniana interwencja pozostaje kosztowo-efektywną. Spadek wartości ceny progowej zaobserwowano jedynie dla drugiego wariantu: większa różnica QALY w wariantcie pierwszym wpływa na zwiększenie ceny progowej pomimo wzrostu ICUR.

Analiza wrażliwości wg Agencji

Wykorzystane w analizie wartości parametrów diagnostycznych (czułości i swoistości) zostały obliczone w analizie klinicznej wnioskodawcy jako średnia z badań jednoramiennych i RCT, ważona liczebnością. Uwzględnienie wyników badań jednoramiennych wiąże się z pewnym ograniczeniem wiarygodności. Pewne zastrzeżenie wzbudza zwłaszcza wynik swoistości (69% zarówno dla WLD jak i PDD), gdyż niektóre źródła wskazują na niższą swoistość PDD niż WLD (*Wytyczne EAU 2015, Palou 2014, Mowatt 2010*). Należy mieć na uwadze, że trafność diagnostyczna testu w dużym stopniu zależy od ośrodka, w którym jest przeprowadzany i jego doświadczenia w tego typu zabiegach. Zasadne jest więc przetestowanie w analizie wrażliwości innych wartości parametrów diagnostycznych. Analitycy AOTMiT przetestowali wariant, w którym wykorzystano wartości parametrów diagnostycznych podane w *Wytycznych EAU 2015*. Dane te dotyczą wszystkich fotouczulaczy stosowanych w PDD, ale z uwagi na brak danych jedynie dla leku Hexvix zdecydowano się je wykorzystać w analizie wrażliwości.

Tabela 40. Wartości parametrów diagnostycznych wykorzystane w obliczeniach Agencji

Wartości parametrów diagnostycznych	Analiza wnioskodawcy		Wytyczne EAU 2015	
	WLD	PDD	WLD	PDD
czułość	0,67	0,88	0,71	0,92
swoistość	0,69	0,69	0,81	0,63

Wyniki przedstawiono w podziale na warianty zależne od przyjętej wartości RR nawrotu.

Tabela 41. Wyniki analizy wg Agencji przy założeniu wartości parametrów diagnostycznych na podstawie EAU 2015 (WLD: czułość 0,71, swoistość 0,81; PDD: czułość 0,92, swoistość 0,63)

Wariant analizy	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]
Wynik analizy podstawowej	■	■	■
1. Wynik wg Agencji dla RR=0,70	■	■	■ (Hexvix zdominowany)
2. Wynik wg Agencji dla RR=0,78	■	■	■ Hexvix zdominowany

Przyjęcie alternatywnej wartości parametrów diagnostycznych w istotny sposób wpłynęło na wyniki analizy. W obu testowanych wariantach TURBT z wykorzystaniem Hexvix okazał się terapią zdominowaną (tj. droższą i mniej skuteczną) przez TURBT w świetle białym.

Uzyskane wyniki pokazują, że wyniki analizy w bardzo dużym stopniu zależą od wykorzystanych w modelu wartości, a niepewność wykorzystanych danych uniemożliwia precyzyjne określenie rzeczywistej efektywności kosztowej ocenianej terapii.

6.7. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była ocena opłacalności jednorazowego zastosowania procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem (Hexvix) w terapii uzupełniającej zabieg TURBT w porównaniu do zabiegu TURBT w świetle białym w populacji przedstawionej w projekcie programu lekowego. W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów, którą wykonano z perspektywy NFZ w dożywotnym horyzoncie czasowym (3-miesięczna długość cyklu). Przedstawiony model składał się z dwóch części: drzewa decyzyjnego, które służyło do ustalenia początkowego rozkładu kohorty oraz z modelu Markova, w którym uwzględniono 21 stanów, do których pacjenci trafiali w zależności od wystąpienia wcześniejszych przerzutów, ryzyka nawrotu, wyników testów diagnostycznych oraz testów w okresie obserwacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na kosztową-efektywność ocenianej technologii - wartość ICUR równą ■ QALY oraz cenę progową ■. Opłacalność stosowania leku Hexvix, tj. jego efektywność kosztową lub dominację nad TURBT-WLD wykazano we wszystkich testowanych w analizie wnioskodawcy wariantach analizy wrażliwości. Zdaniem analityków Agencji wyniki te mają ograniczoną wiarygodność, gdyż przedstawiony przez wnioskodawcę model nie był poprawnie skonstruowany, a w obliczeniach odwołano się do niewłaściwych parametrów. Zostało to szerzej opisane w rozdziale *Ocena modelu wnioskodawcy*.

W celu uzyskania wiarygodnych wyników model został zmodyfikowany: skorygowano nieprawidłowe odwołania i formuły, a obliczenia oparto na wartości czułości i swoistości, a nie na PPV. Z uwagi na niepewność wykorzystanych wartości RR nawrotu choroby wyniki przedstawiono dla dwóch wariantów. Dla RR=0,70 ICUR oszacowano na poziomie ■ QALY, a dla RR=0,78 na poziomie ■ QALY, tzn. poniżej progu opłacalności. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości parametrów diagnostycznych z *Wytocznych EAU 2015* (WLD: czułość 0,71, swoistość 0,81; PDD: czułość 0,92, swoistość 0,63). Wyniki analizy wrażliwości pokazują, że terapia z wykorzystaniem Hexvix jest droższa i mniej skuteczna od terapii TURBT-WLD - dotyczy to obu testowanych wartości RR nawrotu choroby.

Wyniki analizy ekonomicznej w dużym stopniu zależą od wykorzystanych wartości efektów zdrowotnych oraz parametrów diagnostycznych. Biorąc pod uwagę niepewność wykorzystanych w modelu danych klinicznych (RR dla nawrotu choroby, parametry diagnostyczne testu) trudno jest jednoznacznie oszacować opłacalność stosowania leku Hexvix w zabiegu TURBT.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie procedury medyczne wg ICD-9: 57.421 – 57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT), oraz 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) wskazane są jako świadczenia gwarantowane w ramach leczenia szpitalnego i znajdują się w załączniku nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i są finansowane ze środków publicznych w ramach JGP L26 Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

Na podstawie przepisów zarządzenia Prezesa NFZ można wnioskować, że możliwe jest finansowanie zabiegu PDD jako procedury czysto diagnostycznej, jak również procedury uzupełniającej zabieg elektroresekcji (TURBT). W związku z wpisaniem procedury 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) do katalogu procedur rozliczanych w ramach JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym pojawia się kwestia rozliczenia diagnostyki fotodynamicznej (PDD) w czasie trwania procedury TURBT.

Zgodnie z załącznikiem nr 9 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, zawarta jest tzw. charakterystyka JGP, w ramach której zdefiniowana grupę L26 jako Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym. Aby móc zakwalifikować pacjenta do rozliczenia w tej grupie wymagane jest:

1) wskazanie procedury z listy procedur L26, procedury z listy dodatkowej L2 oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1,

lub

2) wskazanie procedur L26B oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1.

Obecnie w ramach JGP L26 rozliczane są m.in. procedury:

- 57.421 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBT);
- 57.422 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBT);
- 57.423 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBTiS);
- 57.424 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBTiS);
- 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD).

Nie istnieją przeciwwskazania do wykonania więcej niż jednej procedury w ramach hospitalizacji rozliczanej poszczególne JGP (o ile są spełnione przesłanki ustawowe i odbywa się to zgodnie z zasadami regulowanymi w aktach wykonawczych – w szczególności przez świadczeniodawcę, który zawarł właściwą umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia oraz spełnia wszystkie wymogi formalne), należy jednak zaznaczyć, iż NFZ nie przekazuje świadczeniodawcy dodatkowych środków finansowych, a jedynie wartość JGP, w ramach której rozliczana jest hospitalizacja pacjenta.

W Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych (ICD-9) nie odnaleziono informacji dotyczących przedmiotowej procedury jako odrębnego kodu ICD-9.

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 27.06.2018 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

W dniu 25.07.2018 r. otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą opinię w zakresie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: DSOZ.401.1332.2018 2018.40934.MW). Poniżej przedstawiono treść otrzymanego pisma.

Zgodnie z opinią Prezesa NFZ, „Zachorowalność na nowotwory pęcherza moczowego ma w Polsce stałą tendencję wzrostową i należy do jednej z najwyższych w Europie oraz obserwuje się w tym zakresie wysoką śmiertelność i najkrótsze przeżycie 5-cio i 10-letnie w Europie. W celu poprawy powyższych wskaźników zasadnym jest zastosowanie zabiegu endoskopowego – elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego wykonywanej w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza, która ma zasadnicze znaczenie w leczeniu nierozpoznawalnych w świetle białym, agresywnych postaci nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego. Dotyczy to około 5–10% chorych na nienaciekającego nowotworu pęcherza moczowego (szacunkowo dotyczy to około 2500 pacjentów rocznie). Zastosowanie światła niebieskiego poprawi nie tylko rokowanie pacjenta, ale również pozwoli na obniżenie kosztów leczenia zaawansowanych form nowotworu, które wzrastają w wyniku możliwości przeoczenia nowotworu podczas wizualizacji wnętrza pęcherza w świetle białym. Może to spowodować podjęcie złej decyzji terapeutycznej o leczeniu zachowawczym, zamiast radykalnym, co w ostateczności prowadzi do progresji i nieuleczalnej choroby przerzutowej. Bardziej precyzyjna diagnostyka i leczenie przy zastosowaniu elektroresekcji guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim poprawi jakość TURBT, a tym samym zredukuje ryzyko nawrotów, a więc ponownych elektroresekcji i hospitalizacji (w tym ich kosztów). Jednocześnie należy zaznaczyć, że wprowadzenie powyższego świadczenia, będzie wiązało się ze wzrostem kosztów wynikających z wyposażenia oddziałów urologicznych w elektroresektory ze źródłem światła niebieskiego.”

7.3. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ

Zgodnie z Kartą Problemu zdrowotnego szacunkowa liczba pacjentów, u których zastosowana będzie mogła być przedmiotowa procedura – Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD) wynosi 2000–3000 pacjentów rocznie. Prognozowany wpływ rozpoczęcia refundacji procedury na budżet płatnika może wynieść od [] do [] .

7.4. Analiza realizacji świadczeń

W celu określenia liczby pacjentów, u których wykonywana była procedura elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego z użyciem fotouczulacza, wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia o przekazanie danych z realizacji świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w leczeniu szpitalnym za lata 2016–2017 dotyczących:

- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym C67 (zakres C67.0-C67.9) według ICD-10,
- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których wykonano procedury wg ICD-9:
 - 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD), oraz
 - 57.421 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBT)
 - 57.422 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (standardowa, monopolarna) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBT)
 - 57.423 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) małego (<3 cm) guza pęcherza (TURBTiS)
 - 57.424 Uretrocystoskopia i elektroresekcja (bipolarna w 0,9% roztworze NaCl) dużego (>3 cm) guza lub guzów mnogich pęcherza (TURBTiS)

Otrzymane wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C67 (z rozwinięciami) w latach 2016–2017 w rodzajach świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna i leczenie szpitalne

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2016	48 168
2017	50 053

Przekazane dane pozwoliły na wyodrębnienie pacjentów w poszczególnych rodzajach świadczeń:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- leczenie szpitalne

Tabela 43. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C67 (z rozwinięciami) w latach 2016–2017 w rodzajach świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna i leczenie szpitalne w podziale na rodzaje świadczeń.

Rok realizacji	Rodzaj świadczeń	Liczba pacjentów*
2016	02 AMBULATORYJNE ŚWIADCZENIA SPECJALISTYCZNE	39 707
	03 LECZENIE SZPITALNE	24 713
2017	02 AMBULATORYJNE ŚWIADCZENIA SPECJALISTYCZNE	41 252
	03 LECZENIE SZPITALNE	25 780

* Pacjenci z rozpoznaniem głównym ICD10: C67 (z rozszerzeniami) mogli być rozliczani w obu rodzajach świadczeń.

Tabela 44. Liczba pacjentów w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w podziale na Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2016–2017

OW NFZ rozliczający	Liczba pacjentów	
	Rok 2016	Rok 2017
01 DOLNOŚLĄSKI	2 385	2 484
02 KUJAWSKO-POMORSKI	3 117	3 312
03 LUBELSKI	1 581	1 588
04 LUBUSKI	1 259	1 375
05 ŁÓDZKI	2 338	2 419
06 MAŁOPOLSKI	3 615	3 766
07 MAZOWIECKI	6 131	6 269
08 OPOLSKI	965	1 020
09 PODKARPACKI	1 405	1 496
10 PODLASKI	1 156	1 161
11 POMORSKI	2 937	3 092
12 ŚLĄSKI	5 744	5 812
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	1 470	1 556
14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	1 716	1 793
15 WIELKOPOLSKI	2 432	2 519
16 ZACHODNIOPOMORSKI	2 197	2 407
ŁĄCZNIE	40 448	42 069

Tabela 45. Liczba pacjentów w ramach leczenia szpitalnego w podziale na Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2016–2017

OW NFZ rozliczający	Liczba pacjentów	
	Rok 2016	Rok 2017
01 DOLNOŚLĄSKI	1 809	1 753
02 KUJAWSKO-POMORSKI	1 610	1 691
03 LUBELSKI	1 042	1 126
04 LUBUSKI	643	701
05 ŁÓDZKI	1 856	1 872
06 MAŁOPOLSKI	1 909	2 173
07 MAZOWIECKI	4 439	4 623
08 OPOLSKI	787	798
09 PODKARPACKI	1 084	1 089
10 PODLASKI	524	557
11 POMORSKI	1 860	1 976
12 ŚLĄSKI	2 127	2 162
13 ŚWIĘTOKRZYSKI	871	903

14 WARMIŃSKO-MAZURSKI	864	930
15 WIELKOPOLSKI	2 300	2 345
16 ZACHODNIOPOMORSKI	1 337	1 450
ŁĄCZNIE	25 062	26 149

Zebrane dane obejmujące liczbę pacjentów, u których wykonano procedury według ICD-9 ukazują liczbę wykonanych zabiegów u unikalnych, niepowtarzających się numerów PESEL pacjentów dla poszczególnych procedur ICD-9.

Tabela 46. Liczba pacjentów, na rzecz których zrealizowano wybrane procedury w latach 2016–2017

Rok realizacji	Kod procedury ICD-9	Nazwa procedury ICD-9	Liczba pacjentów*	Liczba pacjentów**
2016	57.35	PRZECZEWKOWA DIAGNOSTYKA FOTODYNAMICZNA (PDD)	40	50
	57.421	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBT)	12 415	14 748
	57.422	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBT)	10 079	12 142
	57.423	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBTIS)	1 005	1 143
	57.424	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBTIS)	615	695
2017	57.35	PRZECZEWKOWA DIAGNOSTYKA FOTODYNAMICZNA (PDD)	49	57
	57.421	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBT)	12 854	15 370
	57.422	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBT)	9 883	11 753
	57.423	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBTIS)	1 161	1 326
	57.424	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBTIS)	832	948

* Liczba pacjentów podana przez NFZ

** Liczba pacjentów otrzymana po zweryfikowaniu danych NFZ

Ponadto dane uzyskane od NFZ pozwoliły na określenie wieku pacjentów dla procedur medycznych 57.35, 57.421, 57.422, 57.423, 57.424 na lata 2016–2017. Przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Procedury medyczne ICD-9 z podziałem na wiek pacjentów na lata 2016–2017

Rok realizacji	Kod procedury ICD-9	Nazwa procedury ICD-9	Wiek pacjentów (lata)*
2016	57.35	PRZECZEWKOWA DIAGNOSTYKA FOTODYNAMICZNA (PDD)	39–93
	57.421	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBT)	7–97
	57.422	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBT)	16–98
	57.423	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBTIS)	20–96
	57.424	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAACL) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBTIS)	28–96
2017	57.35	PRZECZEWKOWA DIAGNOSTYKA FOTODYNAMICZNA (PDD)	38–80

57.421	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBT)	13–108
57.422	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBT)	17–102
57.423	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NACL) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBTIS)	17–97
57.424	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NACL) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBTIS)	23–96

* Wiek pacjentów podano w zakresie od najniższej odnalezionej wartości do najwyższej w danej procedurze medycznej

Na tej podstawie można określić liczbę pacjentów w latach 2016–2017, u których wykonywano PDD oraz TURBT w podziale na wiek.

Tabela 48. Liczba pacjentów z wykazaną wykonaną procedurą medyczną ICD-9: 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) w podziale na wiek pacjentów

Wiek pacjenta (r.ż.)	Liczba pacjentów	
	Rok 2016	Rok 2017
Poniżej 1	b.d.	b.d.
1-6	b.d.	b.d.
7-18	b.d.	b.d.
19-40	1	1
41-60	19	13
61-80	26	43
81 i więcej	4	b.d.

Tabela 49. Liczba pacjentów z wykazaną wykonaną procedurą medyczną TURBT (ICD-9: 57.421, 57.422, 57.423, 57.424) w podziale na wiek pacjentów

Wiek pacjenta (r.ż.)	Liczba pacjentów	
	Rok 2016	Rok 2017
Poniżej 1	b.d.	b.d.
1-6	b.d.	b.d.
7-18	13	12
19-40	406	423
41-60	5 313	5 105
61-80	18 777	19 644
81 i więcej	4 219	4 213

Ponadto w ramach świadczenia w roku 2016 procedurę 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) była wykonywana u 10 świadczeniodawców, a pozostałe procedury tj. TURBT (57.421, 57.422, 57.423, 57.424) w 202 z czego w 8 wykonywane były obie z podanych procedur medycznych. Natomiast w roku 2017 w/w procedury medyczne wykonywano kolejno w 12 i 207 podmiotach medycznych z czego w 9 wykonywane były obie.

W celu uzupełnienia danych z realizacji świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w leczeniu szpitalnym za lata 2016–2017 otrzymanych od NFZ, zespół analityczny na potrzeby raportu wygenerował dane dotyczące JGP L26 Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym (Kod produktu rozliczeniowego 5.51.01.0011026) obejmujące swym zakresem rozpoznanie zasadnicze ICD-10: C67 z rozszerzeniami oraz procedury medyczne ICD-9: 57.35, 57.421, 57.422, 57.423, 57.424 w roku 2016.

Wygenerowane dane zwróciły wynik 22 793 rekordów dla rozpoznań zasadniczych ICD-10: C67 z rozszerzeniami oraz 28256 dla procedur medycznych ICD-9: 57.35, 57.421, 57.422, 57.423, 57.424. Z uwagi na krotkość numerów PESEL pacjentów wykluczono powtarzające się, uzyskując odpowiednio wyniki 22767 dla ICD-10 oraz 20 926 dla ICD-9. Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 50. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C67 (z rozwinięciami) w roku 2016

Rok realizacji	Kod procedury	Nazwa procedury ICD-10	Liczba powtarzalnych peseli	Liczba niepowtarzalnych peseli
2016	C67	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	4	4
	C67.0	Trójkąt pęcherza moczowego	1 763	1 761
	C67.1	Szczyt pęcherza moczowego	356	356
	C67.2	Ściana boczna pęcherza moczowego	5 399	5 392
	C67.3	Ściana przednia pęcherza moczowego	815	813
	C67.4	Ściana tylna pęcherza moczowego	1 195	1 193
	C67.5	Szyja pęcherza moczowego	339	339
	C67.6	Ujście moczowodu	161	161
	C67.7	Moczown k	8	8
	C67.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie pęcherza moczowego	180	179
	C67.9	Pęcherz moczowy, umiejscowienie nieokreślone	12 573	12 561
ŁĄCZNIE			22 793	22 767

Tabela 51. Liczba pacjentów, na rzecz których zrealizowano wybrane procedury medyczne ICD-9 w roku 2016

Rok realizacji	Kod procedury	Nazwa procedury ICD-9	Liczba powtarzalnych peseli	Liczba niepowtarzalnych peseli
2016	57.35	PRZECZEWKOWA DIAGNOSTYKA FOTODYNAMICZNA (PDD)	40	23
	57.421	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBT)	14 392	10 746
	57.422	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (STANDARDOWA, MONOPOLARNA) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBT)	12 044	8 799
	57.423	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAŁC) MAŁEGO (<3 CM) GUZA PĘCHERZA (TURBTIS)	1 109	847
	57.424	URETROCYSTOSKOPIA I ELEKTRORESEKCJA (BIPOLARNA W 0,9% ROZTWORZE NAŁC) DUŻEGO (>3 CM) GUZA LUB GUZÓW MNOGICH PĘCHERZA (TURBTIS)	671	511
	ŁĄCZNIE			28 256

Ograniczenia analizy:

1. W zakresie danych dotyczących liczby pacjentów, u których zrealizowano procedurę elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego (57.421, 57.422, 57.423, 57.424) oraz przezcewkowej diagnostyki fotodynamicznej (57.35) u pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C67 z rozwinięciami otrzymano w drodze korespondencji z płatnikiem publicznym dane za rok 2016 i 2017. Po przeanalizowaniu danych przez analityka AOTMiT, stwierdzono istnienie pewnych nieścisłości (np. dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C67 z rozszerzeniami oraz zrealizowanych procedur medycznych ICD-9 obejmujących przezcewkową diagnostykę fotodynamiczną i zabieg elektroresekcji przezcewkowej). Z uwagi na zbliżający się termin realizacji zlecenia oraz nieścisłości w bazie danych, opracowano i przedstawiono wyniki badań, jednocześnie wskazując na ich ograniczoną wiarygodność, co zostało podkreślone w raporcie.
2. Agencja nie posiada pełnych danych z realizacji we wszystkich rodzajach i zakresach świadczeń przypisanych pacjentom z rozpoznaniem zasadniczym C67, co uniemożliwiło analizę i opis pełnych ścieżek pacjenta, np. dotyczących liczby rehospitalizacji.

3. Na podstawie dostępnych danych w obszarze JGP L26 Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym, przekazanych przez NFZ, nie ma możliwości precyzyjnego określenia populacji pacjentów, u których wskazane jest wykonywanie zabiegu TURBT-PDD.
4. Dane wygenerowane przez analityków na potrzeby weryfikacji danych NFZ zwróciły wyniki rozbieżne w zakresie np. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C67 z rozszerzeniami oraz wykonanych procedur medycznych ICD-9 obejmujących przezcewkową diagnostykę fotodynamiczną i zabieg elektroresekcji przezcewkowej. Ponadto wygenerowane dane nie pozwalają na precyzyjne określenie populacji pacjentów, u których wskazane jest wykonywanie zabiegu TURBT-PDD.

7.5. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji

Cel: Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Populacja: Pacjenci z nierozpoznawalnymi w świetle białym, agresywnymi postaciami nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego (RPM).

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Dane wejściowe:

Populacja:

- Zgodnie z danymi zawartymi w KPZ liczba pacjentów, u których znajdzie zastosowanie przedmiotowa procedura wynosi: **2000–3000 pacjentów rocznie**.
- Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów, u których znajdzie zastosowanie przedmiotowa procedura wynosi: **ok. 2500 pacjentów rocznie**.
- Oszacowanie analityka Agencji dotyczące liczby pacjentów (na podstawie danych z realizacji świadczeń za rok 2016 wygenerowanych przez analityków Agencji), u których znajdzie zastosowanie przedmiotowe świadczenie wynosi: **20 903 pacjentów rocznie**.

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji do przedmiotowego świadczenia, w świetle przedstawionej Karty Problemu Zdrowotnego:

- 1) Populacja określona w Karcie Problemu Zdrowotnego oraz przez Prezesa NFZ jest w ocenie analityków analogiczna do populacji przedstawionej w raporcie AOTMiT dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” – Analiza weryfikacyjna.

W opinii analityków populacja pacjentów kwalifikujących się do zabiegu TURBT-PDD będzie dużo większa, biorąc pod uwagę dane sprawozdawcze z realizacji zabiegów TURBT w latach 2016-2017 oraz brak określenia w KPZ szczegółowych kryteriów kwalifikacji warunkujących w jakich sytuacjach/wskazaniach klinicznych świadczenie będzie wykonywane u pacjentów (w KPZ w kryteriach kwalifikacji wskazano „pacjenci z naciekającym błonę mięśniową, wielogniskowym guzem pęcherza moczowego o agresywnym rozroście”).

Obecnie zabieg elektroresekcji przezcewkowej TURBT (kody ICD-9 57.421, 57.422, 57.423, 57.424) oraz diagnostyka fotodynamiczna PDD (kod ICD-9 57.35) znajdują się w JGP L26.

- 2) W toku prac analitycznych zidentyfikowano następujące opcje rozwiązań organizacyjno-prawnych udostępniających metodę elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza:

- a) zakwalifikowanie świadczenia TURBT-PDD jako oddzielnego świadczenia gwarantowanego, wycena (taryfikacja) i wprowadzenie dedykowanego produktu rozliczeniowego

W przypadku zakwalifikowania świadczenia TURBT-PDD jako świadczenia gwarantowanego może stać się ono oddzielnym produktem rozliczeniowym, wyłączonym z grupy L26 Średnie zabiegi endoskopowe

na pęcherzu moczowym (kod produktu rozliczeniowego 5.51.01.0011026). W takim przypadku, wykonywanie zabiegu TURBT-PDD stanie się jedyną możliwością wykonania elektroresekcji przezcewkowej, bez względu na wskazania określone w Karcie Problemu Zdrowotnego.

b) wycena (taryfikacja) procedury PDD i zmodyfikowanie produktu rozliczeniowego obejmującego TURBT w kierunku umożliwiającym pokrycie kosztów procedury PDD (np. jako procedura do sumowania dotyczące finansowania zabiegów TURBT i PDD)

Powyższe rozwiązanie wiązałoby się z możliwością wykonywania TURBT zarówno w świetle białym jak i niebieskim oraz stosowanie PDD także przy cystoskopii.

c) utworzenie nowej procedury „TURBT-PDD” i dołączenie jej do obecnej listy procedur w JGP L26

Powyższe rozwiązanie wiąże się to z problemem ustalenia kodu ICD-9, ponieważ nie zidentyfikowano w międzynarodowej klasyfikacji procedur medycznych istnienia kodu określającego ww. zabieg (TURBT-PDD). Grupa musiałaby także zostać poddana procesowi taryfikacji ze względu na konieczność uwzględnienia dodatkowej nowej procedury „TURBT-PDD” z kosztem preparatu Hexvix.

- 3) Biorąc pod uwagę opis świadczenia określanego „TURBT-PDD” - zakwalifikowanie omawianego świadczenia „elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza” jako świadczenia gwarantowanego może spowodować w przyszłości ograniczenie dostępności do stosowania fotouczulaczy aktywowanych inną barwą światła. Obecnie nie zidentyfikowano takowych substancji, nie mniej jednak analitycy Agencji zwracają uwagę na możliwe wystąpienie problemu.
- 4) Należy rozważyć dookreślenie kryteriów kwalifikacji oraz warunków realizacji świadczenia: elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza (TURBT-PDD), zwłaszcza w sytuacji, gdy aktualnie obowiązujące procedury ICD-9: 57.421 – 57.424 uretrocystoskopia i elektroresekcję guza (TURBT) oraz 57.35 przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) będą realizowane i finansowane ze środków publicznych. Zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia powinno wiązać się z określeniem jasnych kryteriów kwalifikacji pacjenta do tego świadczenia. W przedmiotowej kwestii Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz ekspertów klinicznych, jednak do dnia przekazania opracowania analitycznego nie uzyskano stanowiska/rekomendacji w tym zakresie.
- 5) Wprowadzając świadczenie TURBT-PDD jako świadczenie gwarantowane należy mieć również na uwadze potencjał wykonawczy świadczeniodawców – podmiotów medycznych do wykonywania ww. zabiegu. Do wykonywania procedury TURBT-PDD potrzebny jest odpowiedni sprzęt (według KPZ – endoskop i elektroresektor wyposażony w źródło światła niebieskiego), a także niezbędne jest wyszkolenie personelu. Analiza wpływu na budżet nie uwzględnia wspomnianych kosztów.

Analizując otrzymane dane, analitykom udało się określić, iż w roku 2016 procedura 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) była wykonywana u 10 świadczeniodawców, a pozostałe procedury tj. TURBT (57.421, 57.422, 57.423, 57.424) w 202, z czego w 8 wykonywane były obie z podanych procedur medycznych. Natomiast w roku 2017 w/w procedury medyczne wykonywano kolejno w 12 i 207 podmiotach medycznych z czego w 9 wykonywane były obie.

Według analityków Agencji, na obecną chwilę określenie wiarygodniej populacji wydaje się być trudne do oszacowania. Wątpliwości budzi brak jasno określonych kryteriów kwalifikowania pacjentów do zabiegu TURBT-PDD w świetle niebieskim. Mogą być one tożsame z kryteriami włączenia do programu lekowego określonymi w analizie weryfikacyjnej Agencji „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)” ze względu na fakt, iż pokrywają się one z przeciwwskazaniami i ograniczeniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Hexvix (przedstawiono w tabeli poniżej), jednak nie rozwiązuje to w pełni problemu jakim jest brak określonej ścieżki, która wskazywałaby jednoznacznie którzy pacjenci powinni zostać poddani procedurze TURBT w świetle niebieskim. Niektóre postaci raka, zwłaszcza *carcinoma in situ*, a także jego wieloogniskowość, może być ujawniana dopiero podczas zastosowania procedury w świetle niebieskim, co potwierdza cytat z Karty Problemu Zdrowotnego „Procedura, której dotyczy niniejsza karta to zastosowanie zabiegu endoskopowego – elektroresekcji przezcewkowej wykonywanej w świetle niebieskim z zastosowaniem fotouczulacza w leczeniu **nierozpoznawalnych w świetle białym**, agresywnych postaci nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego (RPM).” Cytat sugeruje konieczność pochylenia się nad problemem postawienia diagnozy uprawniającej do wykonania TURBT w świetle niebieskim, np. konieczność wcześniejszego wykonania biopsji mappingowej w świetle białym lub wykonanie cystoskopii w świetle niebieskim, jednak wiązałoby się to z potencjalną koniecznością dwukrotnego zastosowania preparatu fotouczulającego,

w przypadku gdyby cystoskopia wykazała zmiany kwalifikujące pacjenta do leczenia w świetle niebieskim. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2013 roku jako rekomendację wskazują: „Biopsja z użyciem PDD winna być zastosowana zamiast randomowej, kiedy podejrzewa się raka śródnabłonkowego pęcherza (CIS) lub guza wysokiego ryzyka (pozytywna cytologia, nawrotowy guz po uprzednim wycięciu raka wysokiego ryzyka).” Biorąc pod uwagę trudność związaną z oszacowaniem ilości pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do procedury, analitycy Agencji na potrzebę analizy wpływu na budżet uznali za zasadne określenie populacji na podstawie danych otrzymanych z NFZ oraz danych wygenerowanych przez analityków Agencji. Jest to liczba osób z niepowtarzalnymi numerami PESEL, u których wykonywany był zabieg TURBT w 2016 roku.

Rak pęcherza moczowego cechuje się nawrotowością w perspektywie wielu lat, zatem procedura TURBT może być powtarzana wielokrotnie u jednego pacjenta. Konieczne jest określenie czy re-TURBT oraz TURBT związany z nawrotem będzie odbywał się także w świetle niebieskim. Według opinii ekspertów oraz dostępnych badań, wykonywanie elektroresekcji w świetle niebieskim wiąże się z ograniczeniem wykonywania re-TURBT oraz przyczynia się do zmniejszenia nawrotów, co w perspektywie lat ma wpływ na ilość osób, u których będzie wykonywany TURBT-PDD, jednak informacje te nie są wystarczające do oszacowania wiarygodnej populacji. Ze względu na złożoność problemu założono zawyżoną populację, a co za tym idzie skutki finansowe dla systemu mogą być przeszacowane.

Tabela 52. Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Hexvix

Ograniczenia		
Dzieci i młodzież	Przeciwwskazania	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Brak doświadczeń u chorych w wieku poniżej 18 lat.	<ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: <ul style="list-style-type: none"> - Disodu fosforan dwuwodny - Potasu diwodorofosforan - Sodu chlorek - Kwas solny 1N - Sodu wodorotlenek 1N - Woda do wstrzykiwań 2. Porfiria 	<ol style="list-style-type: none"> Należy zawsze uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych. W związku z tym należy zawsze mieć przygotowany sprzęt do ratowania życia pacjenta. Doświadczenie dotyczące ponownego podawania produktu Hexvix uzyskane po wprowadzeniu do obrotu nie wskazuje, aby produkt stanowił zagrożenie w przypadku jego ponownego zastosowania u pacjentów z rakiem pęcherza, jednak nie przeprowadzono badań w tym kierunku. Aminolewulinian heksylu nie powinien być stosowany u chorych na zapalenie pęcherza moczowego, np. po BCG-terapii lub z umiarkowaną lub ciężką leukocyturią. Przed podaniem preparatu należy wykluczyć rozległe zapalenie pęcherza za pomocą badania cystoskopowego. Zapalenie pęcherza może prowadzić do nadmiernego gromadzenia się porfiryn i zwiększonego ryzyka miejscowego działania toksycznego po naświetleniu oraz może być przyczyną uzyskania wyniku fałszywie dodatniego. Jeśli podczas badania z użyciem światła białego stwierdza się rozległe zapalenie pęcherza, nie należy wykonywać badania z użyciem światła niebieskiego. U chorych, u których niedawno przeprowadzono zabiegi chirurgiczne na pęcherzu istnieje większe ryzyko otrzymania wyniku fałszywie dodatniego w badaniu fluorescencyjnym w okolicy operowanej.

Źródło: https://www.ipsen.pl/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/8/2016/10/07100238/corr-Hexvix_SmPC-01.07.2017.pdf (dostęp: 16.08.2018)

Jednostkowy koszt świadczenia:

- Zgodnie z danymi zawartymi w KPZ: od [REDAKT] do [REDAKT]
- Zgodnie z oszacowaniem własnym Agencji: [REDAKT] (cena brutto fotouczulacza + koszt związany z amortyzacją sprzętu)

Komentarz analityka Agencji:

1. Jednostkowy koszt świadczenia określony w KPZ obliczono na podstawie dostępnych w KPZ danych – populacji (2000-3000 osób) oraz prognozowanego wpływu refundacji na budżet płatnika [REDAKT].
2. W Karcie Problemu Zdrowotnego nie określono podstawy oszacowania kosztu wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.
3. Ze względu na brak oszacowania kosztów w otrzymanej opinii Prezesa NFZ, na potrzeby analizy przyjęto koszt oszacowany przez Agencję w oparciu o raport wydziału OT AOTMiT nr AOTM-OT-4351-10/2015: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10: C67)" – Analiza weryfikacyjna”.

Założenia i metodyka:

Z powodu zidentyfikowania przez zespół analityczny rozbieżności w liczbie pacjentów, a także w koszcie świadczenia, przeanalizowano scenariusze dla następujących zmiennych:

- Populacja: oszacowano koszty dla wielkości populacji podanych w KPZ, opinii Prezesa NFZ, a także oszacowania własnego Agencji.
- Koszt podania fotouczulacza: oszacowano koszty w oparciu o raport wydziału OT AOTMiT nr AOTM-OT-4351-10/2015: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10: C67)" – Analiza weryfikacyjna”:
 - cena zbytu netto: [REDAKT]
 - cena brutto: [REDAKT]
- Koszt związany z pozostałymi materiałami medycznymi i amortyzacją sprzętu:
[REDAKT]

Według analizy weryfikacyjnej Agencji - Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które oszacowano na podstawie danych NFZ (zarządzeń Prezesa) oraz wykazu leków refundowanych. Koszt zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD jest droższy od TURBT z WLD o cenę brutto fotouczulacza, pn. Hexvix [REDAKT] oraz o oszacowany na podstawie opinii ekspertów dodatkowy koszt związany z pozostałymi materiałami medycznymi i amortyzacją sprzętu [REDAKT]

Przyjęto płaski wpływ na budżet, gdyż ze względu na trudności z określeniem populacji, próba oszacowania zmian ilości wykonywanych zabiegów TURBT-PDD nie dałaby wiarygodnych wyników. Czynniki ograniczającymi wiarygodność są zmienne (ograniczenie liczby wykonywanych zabiegów re-TURBT oraz TURBT związanych z nawrotem) wpływające na populację z roku na rok. Wiąże się to także z koniecznością wyposażenia oddziałów w odpowiedni sprzęt oraz wyszkolenie personelu, więc rzeczywista prognoza populacji wymagających zabiegu TURBT-PDD w przyszłości dopiero mogłaby zostać określona na podstawie obserwacji w najbliższych latach, gdy świadczeniodawcy będą mieli możliwość wykonywania świadczenia, jeśli świadczenie zostałoby zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach leczenia szpitalnego.

Wyniki

1. Scenariusz na podstawie danych przekazanych w KPZ w zakresie populacji:

- Populacja: **2000–3000 pacjentów rocznie**

Tabela 53. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych z KPZ

Koszty	Liczba pacjentów w ciągu roku	
	2000	3000
b.d.	[REDACTED]	[REDACTED]

2. Scenariusz na podstawie danych przekazanych w opinii Prezesa NFZ w zakresie populacji:

- Populacja: **ok. 2500 pacjentów rocznie**

Tabela 54. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na danych z NFZ

Koszty	Liczba pacjentów w ciągu roku
	2500
Fotouczulacz + amortyzacja sprzętu	[REDACTED]

3. Scenariusz na podstawie oszacowania własnego Agencji w zakresie populacji i ceny:

- Populacja: **20 903 pacjentów rocznie**
Cena: koszt fotouczulacza + koszty związane z amortyzacją sprzętu: [REDACTED]

Tabela 55. Oszacowanie kosztów na podstawie scenariusza Agencji

Koszty	Liczba pacjentów w ciągu roku
	20 903
Fotouczulacz + amortyzacja sprzętu	[REDACTED]

8. Ocena proponowanego sposobu finansowania

Analiza KPZ pozwoliła analitykom Agencji zidentyfikować następujące ograniczenia:

1. Błędnie wskazany zakres zlecenia w KPZ, w którym podano, iż zlecenie dotyczy zakwalifikowania danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, które jest już świadczeniem gwarantowanym – kolejne zdanie z KPZ to potwierdza: „Procedura cystoskopii diagnostycznej w świetle niebieskim z użyciem fotouczulacza została wprowadzona zarządzeniem Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku i jest finansowana od 2014 roku w ramach JGP L26, tj. średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym - procedura 5.53.01.0001426.”
2. Wątpliwości budzi także opis problemu zdrowotnego będącego przedmiotem zlecenia – „Diagnostyka RPM z fotouczulaczem i zabiegi elektroresekcji z fotouczulaczem są wskazane tylko u około 5%–10% chorych na nienaciekającego RPM.” Zespół analityczny nie odnalazł danych potwierdzających podany odsetek chorych w KPZ.
3. Niejasno określona efektywność kosztowa procedury, która została zdefiniowana jako „(...) znaczne wydłużenie czasu do następnego nawrotu nowotworu, zmniejszenie liczby nawrotów oraz lepsze wyniki leczenia RPM w stadium CIS za pomocą tej metody.” Nie podano konkretnych kwot, bądź przykładów odwołujących się do efektywności.
4. Nie określono kosztów przeszkolenia personelu medycznego, który mógłby wykonywać ten zabieg.
5. Nie podano kosztów wyposażenia oddziałów urologicznych, które musiałyby posiadać odpowiedni sprzęt i aparaturę medyczną (tj. endoskop, elektroresektor wyposażony w źródło światła niebieskiego), aby móc wykonywać zabieg elektroresekcji z fotouczulaczem.
6. Brak informacji odnośnie kosztów dostosowania szpitalnej praktyki klinicznej w leczeniu RPM do standardów europejskich i światowych.
7. W zakresie oszacowania skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ) nie podano proponowanych kosztów procedury uzasadniających „prognozowany wpływ rozpoczęcia refundacji procedury na budżet płatnika, który może wynieść od ██████████ do ██████████”. Nie podano również uzasadnienia dla przyjętego założenia populacji objętej świadczeniem oraz prognozowanego wpływu rozpoczęcia refundacji procedury na budżet płatnika. Analiza wpływu na budżet jest niepewna ze względu na brak danych umożliwiających weryfikację założeń. Według analityków Agencji wnioskowane świadczenie należy poddać procesowi taryfikacji.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i przeglądy systematyczne

- Bach 2017** Bach T, et al., 2017. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventional study OPTIC III, World J Urol (2017) 35:737–744.
- Gakis 2016** Gakis G, Fahmy O, 2016: Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Hexaminolevulinate-Versus White-Light Guided Transurethral Bladder Tumor Resection on Progression in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Bladder Cancer 2 (2016): 293–300.
- Gallagher 2017** Gallagher KM et al., 2017. 'Real-life experience': recurrence rate at 3 years with Hexvix photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC—a prospective controlled study, World J Urol (2017) 35:1871–1877.
- Lacetera 2017** Lacetera V et al., 2017. Blue light cystoscopy with hexylaminolevulinate: Our 7 years experience, Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2017; 89, 1: 39-41.
- Mariappan 2015** Mariappan P et al., 2015. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis - assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer, Elsevier 2015: 1-5.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AUA/SUO 2016** American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO) – Sam, 2016: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer [dostęp: [http://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-\(2016\)#x2517](http://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-(2016)#x2517); data dostępu: 02.07.2018 r.]
- CADTH 2014** Rapid Response Report: Reference List [dostęp: <https://www.cadth.ca/cystoscopy-diagnosis-patients-urological-issues-guidelines>; data dostępu: 28.06.2018 r.]
- Cancer Council Australia 2018** Cancer Council Australia 2018: Understanding Bladder Cancer. A guide for people with cancer, their families and friends. [dostęp: https://www.cancer.org.au/about-cancer/types-of-cancer/bladder-cancer.html#jump_5; data dostępu: 02.07.2018 r.]
- Daneshmand 2014** Daneshmand 2014: Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA.
- EAU 2017** EAU 2017 edition Guidelines Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), M. Babjuk et al
- ESMO 2014** ESMO – Bellmunt 2014: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- HAS 2018** HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale
- International Consultation on Urological Diseases 2012** International Consultation on Urological Diseases 2012: Bladder Cancer. 2nd International Consultation on Bladder Cancer – Vienna.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2016** Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V.(DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) - S3 - Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1 – November 2016 [dostęp: : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038ol_1_S3_Harnblasenkarzinom_2016-12.pdf; data dostępu: 03.07.2018 r.]
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network 2017 – Spiess: Bladder Cancer – Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- NHS 2018** Treatment – Non-muscle-invasive bladder cancer. [dostęp: <https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/treatment/#non-muscle-invasive-bladder-cancer>; data dostępu: 02.07.2018 r.]
- PTOK/PUO 2013** Pod red.: Stelmach A, Potemski P: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., PTOK 2013: 355-357.
- PTU 2013** Wytuczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS), PTU Warszawa 2013: 23-25; 35
- Swedish Association of Local Authorities and Regions 2011** Swedish Association of Local Authorities and Regions: Quality and Efficiency in Swedish Cancer Care Regional Comparisons, 2011 [dostęp: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18641/2012-3-15.pdf>; data dostępu: 03.07.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- Antoniewicz 2013** Antoniewicz AA: Analiza przydatności klinicznej własnej metody rekonstrukcji jelitowej pęcherza moczowego u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza z powodu raka, Warszawa 2013: 25-27.

AOTMiT OT-4351-10/2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)". Analiza weryfikacyjna.
ChPL Gliolan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gliolan [dostęp: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2135 ; data dostępu: 10.07.2018 r.]
ChPL Hexvix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hexvix [dostęp: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14752 ; data dostępu: 03.07.2018 r.] https://www.ipсен.pl/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/8/2016/10/07100238/corr-Hexvix_SmPC-01.07.2017.pdf ; data dostępu: 16.08.2018 r.
Czech 2015	Czech A: Znaczenie przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego w leczeniu raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki: przegląd systematyczny nowych technologii, Przegląd Urologiczny 2015/2 (90).
EMA 2018	European Medicines Agency. Gliolan. [dostęp: http://www.ema.europa.eu/ ; data dostępu: 10.07.2018 r.]
EMA 2018	European Medicines Agency. Hexvix. [dostęp: http://www.ema.europa.eu/ ; data dostępu: 03.07.2018 r.]
FDA 2018	U.S. Food and Drug Administration. Gleolan. [dostęp: https://www.fda.gov/ ; data dostępu: 10.07.2018 r.]
FDA 2018	U.S. Food and Drug Administration. Hexvix. [dostęp: https://www.fda.gov/ ; data dostępu: 03.07.2018 r.]
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ICD-9-CM wersja 5.37).
ICD-10 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja dziesiąta, Tom I, Wydanie 2008: 142-143.
Jabłonowski 2013	Jabłonowski Z: Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku, Folia Medica Lodziensia, 2013, 40/1: 31-52.
KRN 2018	Krajowy Rejestr Nowotworów. Rak pęcherza moczowego. [dostęp: http://onkologia.org.pl/nnowotwory-pecherza-moczowego/#s ; data dostępu: 02.07.2018 r.]
KRN 2018	Krajowy Rejestr Nowotworów 2018. Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego (C67). [dostęp: http://onkologia.org.pl/nnowotwory-zlosliwe-pecherza-moczowego-c67/ ; data dostępu: 02.07.2018 r.]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
Pypno 2014	Pypno W: Rak pęcherza moczowego, Postępy Nauk Medycznych 2014, s1: 56-58.
Rejestr Produktów Leczniczych 2018	Rejestr Produktów Leczniczych. Hexvix. [dostęp: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14752 ; data dostępu: 03.07.2018 r.]
Rozporządzenie Ministra Zdrowia	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Gliolan. [dostęp: http://www.urpl.gov.pl/ ; data dostępu: 10.07.2018 r.]
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Hexvix. [dostęp: http://www.urpl.gov.pl/ ; data dostępu: 03.07.2018 r.]
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Hexvix. Komunikat bezpieczeństwa. 08.02.2012 r. [dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Dear_Doctor_Letter_Poland.pdf ; data dostępu: 05.07.2018 r.]
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Substancji Biobójczych. Hexvix. Komunikat bezpieczeństwa. 13.12.2012 r. [dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Hexvix_komunikat_wersja_ost_.pdf ; data dostępu: 05.07.2018 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ 2013	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
Zarządzenie Prezesa NFZ 2017	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#61	Search (((((((((((photodynamic[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR fluorescence[Title/Abstract] OR fluorescent[Title/Abstract] OR ((fluorescent[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((blue[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((guided[Title/Abstract] AND fluorescence[Title/Abstract]) OR ((fluorescenceguided[Title/Abstract] OR fluorescence guided[Title/Abstract] OR fluorescence-guided)))) AND (((((transurethral[Title/Abstract] AND resection[Title/Abstract]) OR turbt[Title/Abstract] OR turb[Title/Abstract] OR tur[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasms"[Mesh] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR cis*[Title/Abstract] OR "carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((("Urinary Bladder"[Mesh] OR urinary[Title/Abstract] OR urothel*[Title/Abstract] OR bladder*[Title/Abstract] OR ((urinary[Title/Abstract] AND bladder*[Title/Abstract]))) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]))	122
#60	Search (((((((((((photodynamic[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR fluorescence[Title/Abstract] OR fluorescent[Title/Abstract] OR ((fluorescent[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((blue[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((guided[Title/Abstract] AND fluorescence[Title/Abstract]) OR ((fluorescenceguided[Title/Abstract] OR fluorescence guided[Title/Abstract] OR fluorescence-guided)))) AND (((((transurethral[Title/Abstract] AND resection[Title/Abstract]) OR turbt[Title/Abstract] OR turb[Title/Abstract] OR tur[Title/Abstract]))	127
#59	Search (((((((((((photodynamic[Title/Abstract] OR pdd[Title/Abstract] OR fluorescence[Title/Abstract] OR fluorescent[Title/Abstract] OR ((fluorescent[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((blue[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract])) OR ((guided[Title/Abstract] AND fluorescence[Title/Abstract]) OR ((fluorescenceguided[Title/Abstract] OR fluorescence guided[Title/Abstract] OR fluorescence-guided)	445 459
#58	Search ((fluorescenceguided[Title/Abstract] OR fluorescence guided[Title/Abstract] OR fluorescence-guided	643
#57	Search fluorescence-guided	641
#56	Search fluorescence guided[Title/Abstract]	641
#55	Search fluorescenceguided[Title/Abstract]	2
#54	Search (guided[Title/Abstract] AND fluorescence[Title/Abstract]	2071
#53	Search guided[Title/Abstract]	124 519
#52	Search (blue[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract]	20 798
#51	Search (fluorescent[Title/Abstract] AND light[Title/Abstract]	14 732
#50	Search blue[Title/Abstract]	119 637
#49	Search light[Title/Abstract]	571 499
#48	Search fluorescent[Title/Abstract]	176 362
#47	Search fluorescence[Title/Abstract]	288 107
#46	Search pdd[Title/Abstract]	3 049
#45	Search photodynamic[Title/Abstract]	20 320
#44	Search (((((transurethral[Title/Abstract] AND resection[Title/Abstract]) OR turbt[Title/Abstract] OR turb[Title/Abstract] OR tur[Title/Abstract]))	3 255
#43	Search (transurethral[Title/Abstract] AND resection[Title/Abstract]	17
#42	Search transurethral[Title/Abstract]	23
#41	Search resection[Title/Abstract]	252 208
#40	Search turbt[Title/Abstract]	643
#39	Search turb[Title/Abstract]	287
#38	Search tur[Title/Abstract]	2 367
#37	Search (((((((((((("Neoplasms"[Mesh] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR cis*[Title/Abstract] OR "carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((("Urinary Bladder"[Mesh] OR urinary[Title/Abstract] OR urothel*[Title/Abstract] OR bladder*[Title/Abstract] OR ((urinary[Title/Abstract] AND bladder*[Title/Abstract]))) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]))	110 982
#36	Search (((((((((((("Neoplasms"[Mesh] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR cis*[Title/Abstract] OR "carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((("Urinary Bladder"[Mesh] OR urinary[Title/Abstract] OR urothel*[Title/Abstract] OR bladder*[Title/Abstract] OR ((urinary[Title/Abstract] AND bladder*[Title/Abstract]))	105 030
#35	Search (((((((((((("Neoplasms"[Mesh] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR cis*[Title/Abstract] OR "carcinoma in situ"[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract]	3 898 522
#34	Search carcinoma*[Title/Abstract]	602 709
#33	Search "carcinoma in situ"[Title/Abstract]	15 655
#32	Search cis*[Title/Abstract]	165 312
#31	Search tumour*[Title/Abstract]	249 181

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search tumor* [Title/Abstract]	1 286 672
#29	Search cancer* [Title/Abstract]	1 536 158
#28	Search neoplasm* [Title/Abstract]	253 805
#27	Search "Neoplasms" [Mesh]	3 054 809
#26	Search (((("Urinary Bladder"[Mesh]) OR urinary[Title/Abstract]) OR urothel*[Title/Abstract]) OR bladder*[Title/Abstract]) OR ((urinary[Title/Abstract]) AND bladder*[Title/Abstract])	398 568
#25	Search (urinary[Title/Abstract]) AND bladder*[Title/Abstract]	54 997
#24	Search bladder* [Title/Abstract]	146 564
#23	Search urothel* [Title/Abstract]	17 567
#22	Search urinary [Title/Abstract]	293 948
#21	Search "Urinary Bladder" [Mesh]	47 803
#20	Search "Urinary Bladder Neoplasms" [Mesh]	50 235

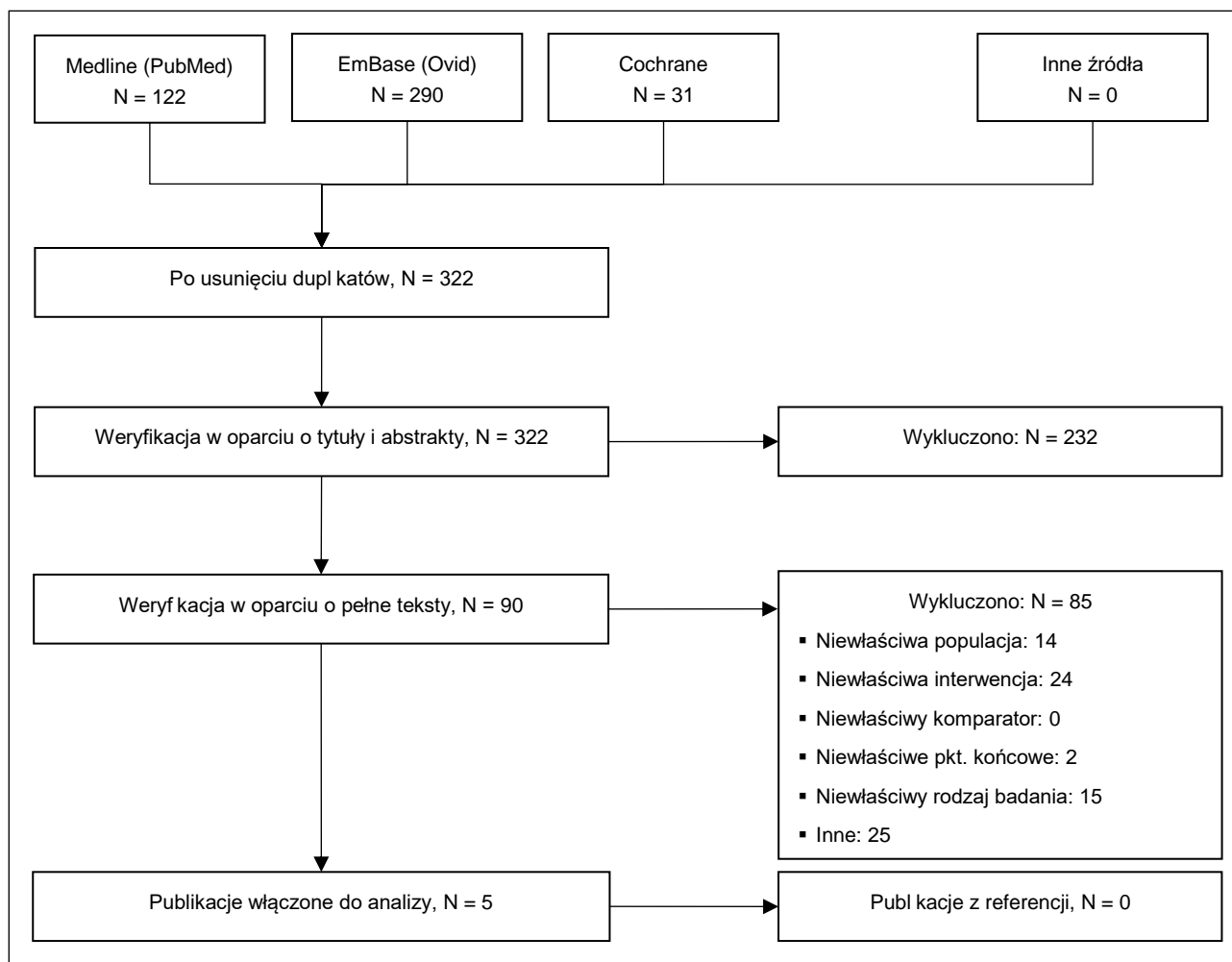
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp bladder tumor/	76 234
2	exp bladder/	81 842
3	urinary.ab,kw,ti.	365 780
4	"bladder*".ab,kw,ti.	192 252
5	"urothel*".ab,kw,ti.	26 787
6	3 and 4	76 212
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	501 936
8	exp neoplasm/	3 973 721
9	exp malignant neoplasm/	2 954 091
10	8 or 9	3 973 721
11	"cancer*".ab,kw,ti.	2 134 428
12	"tumor*".ab,kw,ti.	1 668 663
13	"tumour*".ab,kw,ti.	326 723
14	cis.ab,kw,ti.	122 872
15	"carcinoma*".ab,kw,ti.	769 353
16	"carcinoma in situ".ab,kw,ti.	20 695
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	4 828 543
18	7 and 17	144 765
19	1 or 18	158 094
20	tur.ab,kw,ti.	3 964
21	turb.ab,kw,ti.	613
22	turbt.ab,kw,ti.	1 611
23	resection.ab,kw,ti.	349 016
24	transurethral.ab,kw,ti.	63
25	23 and 24	45
26	20 or 21 or 22 or 25	6 025
27	photodynamic.ab,kw,ti.	24 439
28	pdd.ab,kw,ti.	4 968
29	fluorescence.ab,kw,ti.	325 752
30	fluorescent.ab,kw,ti.	203 378
31	light.ab,kw,ti.	577 393
32	blue.ab,kw,ti.	134 620
33	30 and 31	16 251
34	31 and 32	20 297
35	guided.ab,kw,ti.	175 104
36	29 and 35	3 010
37	fluorescence-guided.ab,kw,ti.	1 062
38	fluorescence guided.ab,kw,ti.	1 062
39	fluorescenceguided.ab,kw,ti.	29
40	37 or 38 or 39	1 075
41	27 or 28 or 29 or 30 or 33 or 34 or 36 or 40	507 128
42	26 and 41	295
43	19 and 42	290

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees	1 481
#2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder] explode all trees	801
#3	urinary:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34 549
#4	bladder*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	102 91
#5	urothel*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	794
#6	#3 and #4	6 262
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	38 750
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	78 453
#9	neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75 211
#10	cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118 238
#11	tumor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48 118
#12	tumour*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 787
#13	cis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 541
#14	carcinoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32 400
#15	"carcinoma in situ":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 242
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	174 136
#17	#7 and #16	6 929
#18	#1 or #17	6 929
#19	tur:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	344
#20	turb:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#21	turbt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	166
#22	resection:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15 422
#23	transurethral:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#24	#22 and #23	7
#25	#19 or #20 or #21 or #24	555
#26	photodynamic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 661
#27	pdd:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	244
#28	fluorescence:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 983
#29	fluorescent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 445
#30	light:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15 602
#31	blue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 549
#32	#29 and #30	208
#33	#30 and #31	696
#34	guided:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23 275
#35	#28 and #34	106
#36	fluorescence guided:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	106
#37	fluorescence-guided:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#38	fluorescenceguided:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#39	#36 or #37 or #38 107	107
#40	#26 or #27 or #28 or #29 or #32 or #33 or #35 or #39	6 325
#41	#25 and #40	31
#42	#18 and #41	31

10.2. Diagram selekcji badań



10.3. Publikacje wykluczone

Tabela 59. Wykluczone badania pierwotne i wtórne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Gakis 2018	S	Publikacja w języku niemieckim
Zaak 2018	S	Publikacja w języku niemieckim
Chang 2017	P	W badaniu nie określono populacji
Klaassen 2017	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
Liem 2017	P	W badaniu nie określono populacji
Liu 2017	Inne	Analizy nie odnaleźli publikacji
May 2017	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Pietzak 2017	P	W badaniu nie określono populacji
Tran 2017	Inne	Analizy nie odnaleźli publikacji
Zainfeld 2017	P	W badaniu nie określono populacji
Rolevich 2016	Inne	Analizy nie odnaleźli publikacji
Rose 2016	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
Gakis 2015	S	Publikacja w języku niemieckim
Gakis 2015	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Jabłonowski 2015	Inne	Dostęp jedynie do abstraktu
Lykke 2015	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Roupert 2015	S	Publikacja w języku francuskim
Takai 2015	P	Niewłaściwa populacja
Zubkov 2015	Inne	Analizy nie odnaleźli publikacji
Jurewicz 2014	P	W badaniu nie określono populacji
Maysuyama 2014	S	Publikacja w języku chińskim

Neuzillet 2014	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
Osaghae 2014	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
Witjes 2014	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
Wood 2014	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Gan 2013	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Garfield 2013	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
May 2013	P	W badaniu nie określono populacji
O'Brien 2013	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
Seisen 2013	S	Publikacja w języku francuskim
Soria 2013	P	W badaniu nie określono populacji
Reek 2013	S	Publikacja w języku niemieckim
Rink 2013	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Draga 2012	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Faba 2012	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Malstrom 2012	P	W badaniu nie określono populacji
Burgues 2011	S	Publikacja w języku hiszpańskim
Dragoescu 2011	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
Santos Cortes 2011	P	W badaniu nie określono populacji
Bordier 2010	P	W badaniu nie określono populacji
Geavlete 2010	Inne	Publikacja opisana w raporcie WT w 2015 r.
Schumacher 2010	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Stanislaus 2010	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Stenzl 2010	S	Publikacja w języku niemieckim
Kausch von Schmeling 2010	S	Publikacja w języku niemieckim
Kausch von Schmeling 2010	S	Publikacja w języku niemieckim
Babjuk 2009	P	W badaniu nie określono populacji
Burger 2009	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Geavlete 2009	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Geavlete 2009	O	Niewłaściwe punkty końcowe
Inoue 2009	S	Publikacja w języku chińskim
Malmstrom 2009	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
Otto 2009	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Sievert 2009	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
van Rhijn 2009	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Abascal 2008	S	Publikacja w języku hiszpańskim
Dindyal 2008	Inne	Wpływ na budżet, koszt efektywność
Geavlete 2008	S	Opis serii przypadków
Geavlete 2008	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Lipiński 2008	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Oosterlinck 2008	P	W badaniu nie określono populacji
Stenzl 2008	S	Publikacja w języku niemieckim
Zaak 2008	P	W badaniu nie określono populacji
Bujnowska-Fedak 2007	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Denzinger 2007	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Babjuk 2005	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Danilitchenko 2005	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Jain 2005	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Loidl 2005	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Lipiński 2004	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Danilitchenko 2003	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Filbeck 2003	Inne	Dostęp jedynie do abstraktu
De Dominicis 2001	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA
Al-Shukri SKh 2000	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Matveev 2000	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji
Filbeck 1999	I	Zastosowanie kwasu 5-ALA

Tabela 60. Wykluczone przeglądy systematyczne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Yuan 2013	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Shen 2012	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Mowatt 2011	S	Przegląd bez metaanalizy
Kaush 2010	I	Niewłaściwa procedura diagnostyczna
Lee 2015	I	Niewłaściwa interwencja