Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: AOTM-OT-4351-10/2015

Data ukończenia: 15 maja 2015

Wykaz skrótów

Agencja /AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL - analiza kliniczna

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BCG - szczepionka do immunoterapii (łac. Bacillus Calmette-Guerin)

BIA – analiza wpływu na budżet (Budget Impact Analysis)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CIS - rak w miejscu (łac. carcinoma in situ)

CUA - analiza użyteczności kosztów

CZN - cena zbytu netto

DSA - deterministyczna analiza wrażliwości

EAU - Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology)

GC - cisplatyna+gemcytabina

GP - paklitaksel+gemcytabina

HAL - Hexyl aminolewulinianu

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LY - lata życia

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

M-VAC - metotreksat+doksorubicyna+cisplatyna+winblastyna

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHS - National Health Service

NMBIC - nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. Non Muscle Invasive Bladder Cancer)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PDD - procedura fotodynamiczna (ang. Photodynamic procedure)

PPV - wartość predykcyjna dodatnia

PSA - probabilistyczna analiza wrażliwości

QALY - lata życia skorygowane o jakość

QALYG - zyskane lata życia skorygowane o jakość

re-TURBT - powtórny zabieg TURBT

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RPM - rak pęcherza moczowego

RR – (ang. – *Relative Risk*, *Risk Ratio*) 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

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TURBT - przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. Transurethral Resection of the Bladder Tumor)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WLD - diagnostyka w świetle białym (ang. White Light Diagnosis)

WLR - wykaz leków refundowanych

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych" wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych.*

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

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

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

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych.*

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

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych.*

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku ... 6
2. Problem decyzyjny ... 8
2.1. Przedmiot i historia wniosku ... 8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ... 9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych ... 9
2.4. Problem zdrowotny ... 9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna ... 12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej ... 12
2.5.2. Status rejestracyjny ... 13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 14
3. Ocena analizy klinicznej ... 16
3.1. Alternatywne technologie medyczne ... 16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu ... 16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne ... 21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy ... 23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania ... 23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia ... 23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 29
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności ... 30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 33
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ... 34
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej ... 35
4. Ocena analizy ekonomicznej ... 36
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne ... 36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy ... 36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 41
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy ... 42
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej ... 43
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 43
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 44
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 44
4.5.4. Obliczenia własne Agencji ... 45
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej ... 46
5. Ocena analizy wpływu na budżet ... 48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 48
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 50

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 51
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy ... 51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 53
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet ... 54
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka ... 55
7. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 55
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 57
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii ... 58
9.1. Rekomendacje kliniczne ... 58
9.2. Rekomendacje refundacyjne ... 60
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach ... 61
11. Opinie ekspertów ... 62
12. Kluczowe informacje i wnioski ... 66
13. Źródła ... 69
14. Załączniki ... 74

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)	17.03.2015, PLA.4600.15.2015.4.JOS

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

- [x] *objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku*
- [ ] *podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku*

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Hexvix (heksyl aminolewulinianu) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909990420223

Wnioskowane wskazanie:

„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";

w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)"

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

- [ ] *lek, dostępny w aptece na receptę:*
  - [ ] *w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*
  - [ ] *we wskazaniu określonym stanem klinicznym*
- [x] *lek stosowany w ramach programu lekowego*
- [ ] *lek stosowany w ramach chemioterapii:*
  - [ ] *w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*
  - [ ] *we wskazaniu określonym stanem klinicznym*
- [ ] *lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione*

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie w ramach programu lekowego

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [ ] TAK
- [x] NIE

Analizy załączone do wniosku:

- [x] *analiza kliniczna*
- [x] *analiza ekonomiczna*
- [x] *analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych*
- [x] *analiza racjonalizacyjna*
- [x] *inne: analiza problemu decyzyjnego*

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Ipsen Pharma

65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francja

reprezentowany przez:

IPSEN Poland Sp. z o.o.

Al. Jana Pawła II 29, 00-867 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Ipsen Pharma

65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francja

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17.03.2015, pismo znak PLA.4600.15.2015.4.JOS, dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

• Hexvix (heksyl aminolewulinianu) 85 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, kod EAN: 5909990420223,

w ramach programu lekowego "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)".

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, 20 października 2014 r.
- Analiza kliniczna – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, 24 października 2014 r.
- Analiza ekonomiczna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, 5 listopada 2014 r.
- Analiza wpływu na budżet - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r.
- Analiza racjonalizacyjna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 10.04.2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-10/AKP/2015. Pismem z dnia 13.04.2015 r. znak MZ-PLR-4610-947(3)/BR/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie pismem z dnia 28.04.2015 r. znak: MZ-PLR-4610-947(4)/BR/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz: - pismo firmy Ipsen Poland Sp. z o.o. z dnia 28.04.2015 r. oraz uzupełnione analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, październik 2014 r.
- Analiza kliniczna – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, październik 2014 r.
- Analiza ekonomiczna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r. (aktualizacja kwiecień 2014 r.)
- Analiza wpływu na budżet - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r. (aktualizacja kwiecień 2014 r.)
- Analiza racjonalizacyjna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted], HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2015 r.

Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Pocedura fotodynamiczna (PDD) z zastosowaniem preparatu heksylu aminolewulinianu (Hexvix) uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zabieg TURBT wykonany w standardowych warunkach, tj. w świetle białym nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty pochodzą z APD Wnioskodawcy:

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (urotelium), wyścielającego błonę śluzową pęcherza moczowego. [6, 7] (…)

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem złośliwym, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego. [6, 8] Pod względem zaawansowania klinicznego wyróżnia się nowotwory nienaciekające mięśniówki pęcherza moczowego, czyli nowotwory głównie o charakterze zmian płaskich i ograniczonych do błony śluzowej (Ta-Tis) lub podśluzowej (T1) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza moczowego (≥T2)."

Epidemiologia

„Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego [10] (…) Na świecie rocznie odnotowuje się ponad 400 tys. nowych przypadków RPM, w 2012 roku liczba ta wynosiła 429 793. [11] W 2012 roku standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM na świecie w przypadku mężczyzn wynosił 9 na 100 tys. a w przypadku kobiet 2,2 na 100 tys. [11] W tym samym roku w Europie najwyższa zapadalność została odnotowana w krajach Europy Południowej (33,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 5,8 na 100 tys. wśród kobiet) i w krajach Europy Zachodniej (30,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 6,6 na 100 tys. wśród kobiet), natomiast najniższą zapadalność obserwowano w krajach Europy Północnej (…).

Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zachorowalności na raka pęcherza moczowego w Polsce. (…) W 2012 roku odnotowano łącznie 6589 nowych przypadków zachorowań na RPM, z czego ok. 78% w grupie mężczyzn (…). Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM w Polsce w tym okresie w przypadku mężczyzn wynosił 16,7 na 100 tys., a w przypadku kobiet 3,6 na 100 tys.

(…) Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce."

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem rak pęcherza moczowego wg danych NFZ (pismo znak DD2401.1038.2015r. w.12573.ROT z 28.04.2015 r.)

Rok	2012	2013	2014	2015 (I-II)
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10: C67	46 545	48 211	49 620	20 468

Rok	2012	2013	2014	2015 (I-II)
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10: C67 w grupie L26 Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym	10 133	12 452	14 107	3 423

Etiologia i patogeneza

„Etiologia raka pęcherza nie została jeszcze w pełni poznana, jednakże do chwili obecnej zidentyfikowano klika czynników etiologicznych mających związek z rozwojem RPM. Wśród najczęściej wymienianych czynników znajdują się: ekspozycja na karcinogeny, w tym palenie tytoniu oraz narażenie na kontakt z niektórymi związkami chemicznymi w trakcie pracy zawodowej, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne. (…)"

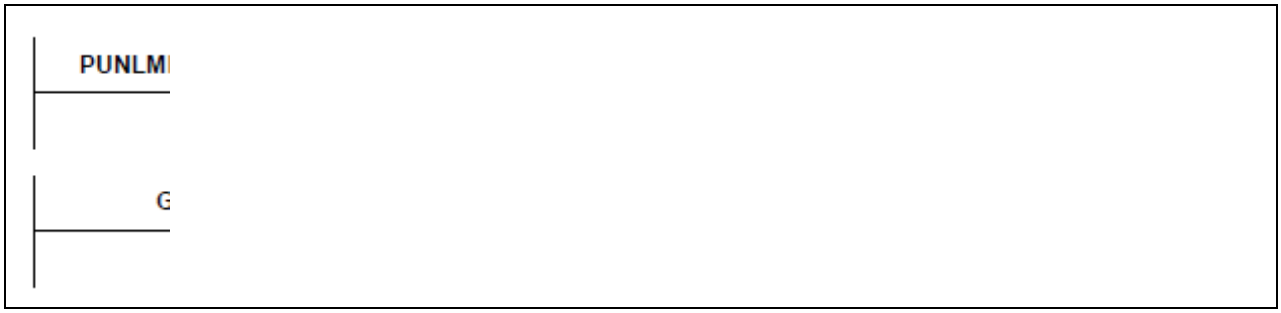
Klasyfikacja

- **Patomorfologia**

„Podstawą do oceny stopnia złośliwości histologicznej (G, grade) w przypadku nowotworów urotelialnych jest klasyfikacja opracowana przez WHO (World Health Organization) we współpracy z ISUP (International Society of Urological Pathology) i opublikowana w 2004 roku. Został w niej zawarty szczegółowy opis histologiczny poszczególnych stopni złośliwości, których ocena opiera się na kryteriach architektonicznych i cytologicznych. Klasyfikacja WHO z 2004 roku wprowadza podział na nowotwory nieinwazyjne (nienaciekające podnabłonkowej tkanki łącznej) oraz nowotwory inwazyjne (naciekające tkankę podnabłonkową i szerzące się poza nią). (…)

Do czasu potwierdzenia wartości rokowniczej klasyfikacji opublikowanej w 2004 roku dopuszczone jest stosowanie starszej wersji tego systemu z 1973 roku. W systemie tym obok zmian brodawkowatych wyróżnione zostały nowotwory w stopniach złośliwości G1-G3: G1 – rak dobrze zróżnicowany, G2 – rak średnio zróżnicowany, G3 – rak słabo zróżnicowany. [14]"

Rysunek 1. Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku (wg APD Wnioskodawcy).



- **Ocena stopnia zaawansowania klinicznego**

„Kluczowym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM. Obecnie obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest klasyfikacja wg TNM z 2010 roku. W systemie tym uwzględniono 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (…)

System TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki (T≤1) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza (T≥2) (…). Zmiany nowotworowe o stopniach zaawansowania Ta i T1, ze względu na sposób leczenia (TURBT), określane są jako nowotwory „powierzchniowe". Do tej grupy zaliczane są także zmiany płaskie o wysokiej złośliwości (CIS). Klasyfikacja WHO/ISUP z 2004 roku wprowadziła inną klasyfikację nowotworów, bazującą na ocenie stopnia złośliwości, w której wyróżniono nowotwory nieinwazyjne (T<1) oraz nowotwory inwazyjne (T≥1).

Szczególnym typem raka pęcherza moczowego są guzy typu Tis określane jako *carcinoma in situ. 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 wieloogniskowych, którym towarzyszy zajęcie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej. [14] Ze względu na fakt, iż ogniska nowotworowe występujące w postaci zmian

CIS są zwykle niezauważane i pomijane w trakcie standardowych procedur diagnostycznych (diagnostyka w świetle białym), szczególnie przydatnym narzędziem do obrazowania tego typu zmian jest metoda diagnostyka z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej."

Obraz kliniczny

„Do najczęstszych objawów raka pęcherza należy krwiomocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych. [6, 15] Krwiomocz może mieć również postać krwinkomoczu wykrytego w badaniu laboratoryjnym. [25] Objawami choroby, szczególnie w przypadku raka naciekającego mięśniówkę, są częstomocz i bolesne parcie na mocz oraz – niekiedy – czasowe zatrzymanie moczu. W zaawansowanym stadium choroby wyczuwalny staje się guz w okolicy nadłonowej, pojawiają się także bóle okolic miednicy i pachwin oraz obrzęki kończyn. [14, 15, 25] W przypadku raka naciekającego ujście moczowodu może pojawić się wodonercze. [6] Zdarza się, że pierwszymi objawami nowotworu są bóle kości wywołane przez zlokalizowane w ich obrębie przerzuty. [15]"

Diagnostyka

- **Badania wstępne**

„Diagnostykę RPM u pacjenta ze stwierdzonym krwiomoczem należy rozpocząć od wykonania badań laboratoryjnych krwi i moczu. Na tym etapie wykonywane jest także badanie przedmiotowe, jednakże jego znaczenie w diagnostyce zmian powierzchniowych jest ograniczone. Kolejnym krokiem jest wykonanie wstępnych badań obrazowych, takich jak ultrasonografia i urografia, niekiedy zalecane jest także wykonanie badania RTG klatki piersiowej. (…) Alternatywą dla tradycyjnie wykonywanej urografii coraz częściej staje się wykonywanie urografii metodą tomografii komputerowej. (…) Jednak żadna z metod stosowanych we wstępnej diagnostyce obrazowej nie umożliwia rozpoznania powierzchniowych zmian nowotworowych np. carcinoma in situ (CIS). [14, 25] Dlatego u pacjenta ze stwierdzonym krwiomoczem wykonywane jest również cytologiczne badanie osadu moczu lub popłuczyn pęcherza. (…) W ostatnich latach w procesie diagnostycznym wykorzystywane są także testy nazywane markerami nowotworowymi moczu. Wskazuje się, że w szczególnych sytuacjach klinicznych mogą one stanowić alternatywę dla cytologii osadu moczu, jednakże żaden z nich nie uzyskał dotychczas akceptacji środowiska urologicznego jako procedura diagnostyczna stosowana w rutynowej praktyce. [14]"

- **Cystoskopia w świetle białym**

„Ostateczne rozpoznanie RPM opiera się na wyniku badania cystoskopowego oraz ocenie histopatologicznej. Podczas badania cystoskopowego dokonuje się wzrokowej oceny błony śluzowej pęcherza za pomocą cystoskopu zawierającego kamerę oraz źródło światła. (…) W przypadkach, gdy widoczne są zmiany w błonie śluzowej, zaleca się wykonanie biopsji za pomocą kleszczyków lub pętli resekcyjnej, natomiast gdy w badaniu nie stwierdza się obszarów patologicznych, a wynik cytologii osadu moczu jest dodatni zalecane jest wykonanie biopsji losowej (tzw. mapping). Konieczność wykonania biopsji losowych podyktowana jest m.in. ograniczeniami standardowych metod diagnostycznych, których czułość jest niska w stosunku do diagnozowania nowotworów o wysokiej złośliwości, występujących w postaci zmian płaskich, np. CIS. W takich sytuacjach szczególnie przydatnym narzędziem umożliwiającym identyfikację tego rodzaju zmian jest procedura fotodynamiczna. Ponadto u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki guzem zalecane jest wykonanie biopsji sterczowego odcinka cewki.

Jeżeli u pacjenta we wstępnych badaniach obrazowych stwierdzono obecność guza i wynik cytologii osadu moczu jest dodatni, wówczas można odstąpić od wykonania cystoskopii diagnostycznej i zakwalifikować pacjenta do zabiegu elektroresekcji przezcewkowej (TURBT), którą można wykonywać w warunkach standardowych, tj. w świetle białym lub z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Głównym celem TURBT jest rozpoznanie i usunięcie widocznych zmian. [14,25]"

- **Procedura fotodynamiczna**

Standardowo cystoskopia oraz zabieg TURBT przeprowadzane są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. [14] Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedur w świetle białym są cystoskopia lub TURBT wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Procedura fotodynamiczna oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotouczulającego. [14] Dzięki mechanizmowi preferencyjnej akumulacji fotouczulacza w tkankach nowotworowych możliwe jest dokładniejsze i bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych." (…)

Leczenie i cele leczenia

„W leczeniu pacjentów z RPM wykorzystywane są następujące metody: leczenie chirurgiczne, terapia dopęcherzowa, chemioterapia oraz radioterapia, przy czym mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze sobą. [8] Podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych ma ocena stopnia zaawansowania nowotworu wynikająca, z prawidłowej identyfikacji charakteru zmian nowotworowych. [8, 14, 25] Obecnie w leczeniu RPM jedyną metodą uznawaną za skuteczną jest leczenie chirurgiczne i – wg dostępnych doniesień naukowych – jest to również najczęściej stosowana terapia. [6, 8]

- **Leczenie chirurgiczne – TURBT**

Wykonanie przezcewkowej elektroresekcji raka pęcherza moczowego (TURBT) zalecane jest u pacjentów ze zmianami powierzchniowymi (Ta-T1) [6, 8, 37] Resekcja wykonywana jest za pomocą cystoskopu sztywnego zwanego resektoskopem, który jest wprowadzany do wnętrza pęcherza poprzez cewkę moczową, bez rozcinania powłok brzusznych. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu ogólnym lub częściowym, obejmującym jedynie dolną połowę ciała. (…) Pomimo dążenia do radykalizacji pierwotnego TURBT, zabieg ten wiąże się z wysokim ryzykiem pozostawienia resztkowego utkania nowotworowego, które obserwuje się u blisko połowy (33-53%) leczonych tą metodą pacjentów. Stąd rozważenie kolejnych zabiegów TURBT powinno być brane pod uwagę w przypadku: nieradykalnego pierwotnego TURBT, obecności RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1793 lub *high-grade* wg WHO 2004) lub gdy stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe. [25, 38] Doniesienia naukowe wskazują, że zastosowanie metody TURBT w świetle niebieskim daje szansę na poprawę radykalizacji zabiegu. [39] (…)”

Rokowanie i czynniki prognostyczne

„Rak pęcherza moczowego to choroba charakteryzująca się wysokim prawdopodobieństwem nawrotu i progresji. Obecnie do oddzielnej oceny długo- i krótkoterminowego ryzyka nawrotu i progresji wykorzystywany jest system punktowy i tabele ryzyka opracowane przez EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (…) Zidentyfikowano 6 różnych czynników prognostycznych pogarszających rokowanie, do których należą: liczba guzów, wielkość guza, częstość nawrotów po uprzednim leczeniu, współistnienie zmian typu CIS, wysoki stopień zaawansowania klinicznego (T) i histologicznego (G). (…)

Oszacowano, że prawdopodobieństwo wznowy w ciągu pierwszego roku po zakończeniu terapii w grupie niskiego ryzyka wynosi 15%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka 61%. Z kolei prawdopodobieństwo progresji w ciągu 5 lat wynosiło odpowiednio 0,8% i 45% (…).

Obok systemu zaproponowanego przez EORTC dostępna jest także skala opracowana przez hiszpańska grupę CUETO (…) W systemie zdefiniowano 7 czynników prognostycznych. Większość z nich pokrywa się z tymi, które uwzględniał system EORTC, jednak zamiast czynnika odnoszącego się do wielkości guza, zaproponowano uwzględnienie czynników takich jak wiek i płeć (…).
Obok czynników rokowniczych uwzględnianych przez EORTC i CUETO autorzy innych prac do czynników mogących potencjalnie prowadzić do wznowy nowotworu zaliczają: niekompletną resekcję guza pierwotnego, nierozpoznanie nowotworu o płaskiej morfologii, implantację komórek nowotworowych podczas zabiegu elektroresekcji oraz nowe ogniska guza. [43]”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Hexvix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, 85 mg, 1 fiol., kod EAN: 5909990420223
Substancja czynna	heksyl aminolewulinianu
Droga podania	50 ml roztworu preparatu Hexvix o stężeniu 8 mmol/l należy podawać dopęcherzowo przez cewnik

Mechanizm działania	Instylacja aminolewulinianu heksylu do pęcherza moczowego prowadzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych w ścianie pęcherza. Wewnątrzkomórkowe porfiryny (w tym PpIX) są fotoaktywnymi, fluoryzującymi związkami, które emitują światło czerwone po wzbudzeniu światłem niebieskim. W wyniku tego zjawiska przednowotworowe i nowotworowe zmiany o charakterze złośliwym emitują światło czerwone, natomiast prawidłowa tkanka - niebieskie. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z toczącym się stanem zapalnym

Źródło: ChPL Hexvix

2.5.2.Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	narodowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu **2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu**	1. 02.11.2005 r. 2. 02.11.2005 r.
Wnioskowane wskazanie	„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"; w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)"
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	50 ml roztworu preparatu Hexvix o stężeniu 8 mmol/l (patrz punkt 6.6) należy podawać dopęcherzowo przez cewnik. Badany powinien zatrzymać płyn w pęcherzu przez około 60 minut. Po opróżnieniu pęcherza, w ciągu około 60 minut należy rozpocząć badanie cystoskopowe w świetle niebieskim. Badania cystoskopowego nie należy wykonywać po upływie ponad 3 godzin od instylacji produktu Hexvix do pęcherza. W celu uzyskania optymalnego obrazu zaleca się zbadanie i mapowanie całego pęcherza zarówno w świetle białym jak i niebieskim przed rozpoczęciem każdego zabiegu chirurgicznego. Biopsje z wszystkich uwidocznionych zmian chorobowych wykonuje się w świetle białym, natomiast całkowitą resekcję należy zweryfikować po zmianie na światło niebieskie.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Porfiria.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Hexvix

W USA heksyl aminolewulinianu zarejestrowany jest przez FDA pod nazwą Cysvievw

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	"Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)"
Kryteria włączenia do programu	Pacjenci w wieku> 18 roku życia: 1) ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) błony mięśniowej, wieloogniskowym (≥3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii. 2) pacjenci zakwalifikowani do re-TURBT, u których: a) wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub high-grade wg WHO 2004) i/lub w stopniu T1 wg TMN b) wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana ≥3 cm)
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze 2) porfiria 3) masywny krwiomocz 4) immunoterapia BCG lub dopęderzowa chemioterapia ciaQu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemi‹,-,terapii bezpośrednio po zabiegu TURBT), 5) zabieg chirurgiczny na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni (z wyjątkiem wcześniejszego TURBT).
Określenie czasu leczenia w programie	1) Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący leczenie pacjenta. 2) Program zakłada jednorazowe wykonanie TURBT z heksylem aminolewulinianiu u pacjentów ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN≤1) błony mięśniowej wieloogniskowym (≥3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), potwierdzonym na podstawie diagnostycznej cystoskopii (w świetle białym lub cystoskopii z wykorzystaniem PDD). 3) Program zakłada wykonanie drugiego TURBT (re-TURBT) z heksylem aminolewulinianu po upływie co najmniej 42 dni od pierwszego TURBT u pacjentów, których: a) wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub high-grade wg WHO 2004) i/lub w stopniu T1 wg TMN. b) wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm). W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.
Kryteria wyłączenia z programu	1) zapalenie pęcherza moczowego np. po terapii BCG lub z umiarkowaną lub ciężką leukocyturią; 2) przed podaniem heksylu aminolewulinianu zapalenie pęcherza moczowego należy wykluczyć na podstawie badania klinicznego i wyniku posiewu moczu; 3) brak nowotworu pęcherza moczowego u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego.

Dawkowanie i sposób podawania	Zasady ogólne: a) Zabieg TURBT w świetle niebieski powinien być stosowany jako metoda wspomagająca standardowy zabieg TURBT w świetle białym, jako wskaźnik co do miejsca wykonania resekcjilre-resekcji. Dawkowanie i sposób wykonania zabiegu 1) 50 ml roztworu heksylu aminolewulinianu o stężeniu 8 mmol/l podane dopęcherzowo przez cewnik: a) przed podaniem heksylu aminolewulinianu pęcherz powinien być opróżniony, b) po podaniu heksylu aminolewulinianu. badany powinien zatrzymać roztwór w pęcherzu przez około 60 min., c) po opróżnieniu pęcherza w ciągu około 60 min należy rozpocząć zabieg TURBT, - jeśli czas retencji w pęcherzu moczowym jest znacząco krótszy niż 1 godz. zabieg należy rozpocząć nie wcześniej niż po 60 minutach. - zabiegu nie należy przeprowadzać po >3 godz. od instylacji heksylu aminolewulinianu w pęcherzu moczowym. 2) Banie pęcherza moczowego powinno być wykonywane zarówno w świetle białym jak i niebieskim w celu uzyskania mapy wszystkich zmian chorobowych. 3) Resekcję i re-resekcję z wszystkich uwidocznionych miejsc wykonuje się w świetle białym, a następnie weryfikuje w świetle niebieskim

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w ramach PDD podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje stosowane w ramach TURBT-PDD
Europa	European Association of Urology (EAU) – Babjuk 2015	heksyl aminolewulinianu (HAL), kwas 5-aminolewulinowy (ALA) * http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
Wielka Brytania	NICE 2015	kwas 5-aminolewulinowy (ALA)*, heksyl aminolewulinianu (HAL) http://www.nice.org.uk/guidance/ng2
USA	NCCN 1.2015	nie wymieniono http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
Świat	International Consultation on Urological Diseases 2012	kwas 5-aminolewulinowy (ALA)*, heksyl aminolewulinianu (HAL), http://www.icud.info/bladdercancer2nd.html

* preparaty ALA zarejestrowane w Polsce nie mają rejestracji we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w cytoskopii podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
prof. dr hab. Marek Sosnowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii	„Elektroresekcja guzów pęcherza moczowego w świetle białym. Wszystkie aktualnie rozpoznane nowotwory pęcherza moczowego są leczone przy pomocy tej technologii medycznej.”	Brak innych technologii medycznych dostępnych w najbliższym czasie .	Elektroresekcja guza pęcherza moczowego w świetle białym.	Elektroresekcja guza pęcherza z użyciem preparatu Hexvix w świetle niebieskim.	Elektroresekcja guzów pęcherza moczowego z użyciem preparatu Hexvix w świetle niebieskim.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[redacted]	„Podstawową metodą rozpoznania i leczenia raka pęcherza jest przezcewkowa eletroresekcja guza w świetle białym poprzedzona cyskoskopią sztywnym endoskopem w takich samych warunkach. Raka pęcherza moczowego rozpoznaje się każdego roku u ok. 6000 chorych. U większości chorych jest to rak powierzchowny/70-80%/ który wymaga leczenia endoskopowego i ścisłej obserwacji wobec częstych nawrotów /50-70%/ i progresji do raka naciekającego wymagającego leczenia operacyjnego radykalnego /cystektomia/ Wg danych Konsultanta Krajowego w Polsce w 2013 roku wykonano 45 tys. cystoskopii i 24,7 tys. elektroresekcji przezcewkowych guzów pęcherza moczowego. Wobec braku refundacji HAL i oceny fotodynamicznej wykonuje się ją u bardzo niewielu chorych. Nie stosuje się u chorych z rakiem pęcherza postepowania polegającego na braku aktywnego leczenia ze względu na powtarzające się krwawienia i udowodnioną progresję i pojawienie się przerzutów nawet w rakach powierzchownych np. pT1, pTis.”	„Oceniana metoda nie zastąpi klasycznej oceny i leczenia endoskopowego raka pęcherza moczowego, ale w sposób istotny ją uzupełni zwiększając jej skuteczność, ponieważ pozwala na wykrycie u prawie 25% pacjentów dodatkowe zmiany nawrotowe a Cis u 27%.”	„Najtańszą stosowaną metodą w Polsce jest klasyczna elektroresekcja guza pęcherza w świetle białym podobnie jak w innych krajach stosujących uznane międzynarodowe standardy.”	„TURBT w świetle białym pozwala na wykrycie i wycięcie większości zmian egzofitycznych błony śluzowej w pęcherzu, Jednakże jej wartość jest ograniczona w przypadku zmian płaskich, lub i słabo widocznych oraz w raku śródnabłonkowym /Cis/ pierwotnym lub towarzyszącym postaciom egzofitycznym.”	„Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologicznego zalecają stosowanie diagnostyki fotodynamicznej i wspomaganie ją TURBT u wybranych chorych z rakiem pęcherza: REKOMENDACJA stopień B. a/ European Ass, Of Urology, b/ Zalecenie Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2014, c/ 2 nd International Consultation on Bladder Cancer sec Ed. 2012, str 62, 251”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[redacted]	„Nie posiadam właściwych danych na udzielenie odpowiedzi (…). Wg mojej wiedzy nie jest stosowana żadna inna technologia w omawianym wskazaniu. Teoretycznie możliwe jest wykonywanie NBI jako innej technologii poprawiającej skuteczność diagnostyki i leczenia guzów pęcherza gdyż nowoczesne systemy do operacji laparoskopowych (tory wizyjne), posiadają oprogramowanie umożliwiające NBI (technologia NBI jest także wykorzystywana w gastroskopii gdzie te same tory wizyjne są wykorzystywane).”	„Nie posiadam właściwych danych na udzielenie odpowiedzi (…)”.	„Nie posiadam właściwych danych na udzielenie odpowiedzi (…). Według mojej wiedzy jedyną stosowaną technologią jest TURT (TURT w świetle białym), w związku z tym nie mogę porównać tej procedury do innych gdyż jest jedyną procedurą.’		Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) są obowiązującymi urologicznymi rekomendacjami w Polsce. Aktualne rekomendacje EAU opublikowane zostały w marcu 2015 roku (…) • Cystoskopia (WL) powinna być zawsze wykonana jeśli występują objawy sugerujące guza pęcherza moczowego. (stopień rekomendacji A) • Biopsja prawidłowej ściany pęcherza moczowego powinna być wykonana gdy wynik cytologii osadu moczu jest „dodatni” lub spodziewany jest egzofityczny guz o wysokim ryzyku. (stopień rekomendacji C). • Biopsja cewki sterczowej powinna być wykonana gdy guz zlokalizowany jest w szyi pęcherza, gdy występuje CIS, gdy wynik cytologii osadu moczu jest „dodatni” i nie stwierdza się guza pęcherza moczowego. (stopień rekomendacji C). • Jeżeli właściwy sprzęt jest dostępny, PDD biopsja powinna być wykonana zamiast biopsji losowej u chorych z podejrzeniem CIS lub podejrzeniem guza o wysokim ryzyku (wynik cytologii osadu moczu jest „dodatni”; guza nawrotowy z poprzednim rozpoznaniem raka o wysokiej anaplazji - high grade) (stopień rekomendacji B). • Biopsja losowa lub PDD biopsja powinna być wykonana gdy wynik cytologii osadu moczu jest „dodatni” a jednocześnie nie stwierdza się guza w pęcherzu moczowym w cystoskopii (WL). (stopień rekomendacji C). • Biopsja losowa lub PDD biopsja powinna być wykonana po 3 lub 6 miesiącach u chorych z CIS po zastosowaniu leczenia dopęcherzowego. (stopień rekomendacji C). • Biopsja losowa lub PDD biopsja powinna być wykonana w okresie obserwacji po TURT gdy wynik cytologii osadu moczu jest „dodatni” a jednocześnie nie stwierdza się guza w pęcherzu moczowym w cystoskopii (WL). (stopień rekomendacji B).

Interwencje refundowane w Polsce w danym wskazaniu

APD s. 47-48:

„W Polsce standardową procedurą w zakresie rozpoznawania i leczenia RPM (w stadium nienaciekającym mięśniowki pęcherza) jest odpowiednio diagnostyka (cystoskopia) w świetle białym z/lub bez biopsji oraz diagnostyka (cystoskopia) wraz z elektroresekcją (TURBT) w świetle białym. W Polsce zabiegi z wykorzystaniem światła białego finansowane są ze środkow publicznych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej lub w ramach lecznictwa szpitalnego (…). Wg danych NFZ aktualnie (2014 r.) koszt cystoskopii przezcewkowej o charakterze diagnostycznym (bezbiopsji) finansowany w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej wynosi około 200 zł, natomiast finansowany w ramach lecznictwa szpitalnego wynosi około 312-364 zł w zależności od rodzaju hospitalizacji. Ponadto, możliwe jest wykonanie w ramach lecznictwa szpitalnego cystoskopii przezcewkowej o charakterze diagnostycznym z biopsją, ktorej koszt waha się od około 936 zł do 1040 zł. Z kolei koszt diagnostyki (cystoskopii), ktoremu towarzyszy zabieg TURBT wynosi około 2444-2704 zł w zależności od rodzaju hospitalizacji. W ramach lecznictwa szpitalnego finansowana jest także diagnostyka fotodynamiczna (około 2444-2704 zł), niemniej w ramach tej kwoty konieczne jest pokrycie kosztu fotouczulacza umożliwiającego wykonanie zabiegu. Obecnie jedynym dostępnym w Polsce związkiem, posiadającym wskazanie obejmujące diagnostykę fotodynamiczną RPM jest hexyl aminolewulinianu (Hexvix), ktorego proponowana w programie lekowym cena ex factory wynosi [redacted]. Po uwzględnieniu wysokości marży hurtowej obowiązującej w programie lekowym (5%) oraz wysokości podatku VAT (8%) cena preparatu Hexvix będzie wynosić [redacted]

Teoretycznie możliwe wydaje się wykonanie zabiegu TURBT w asyście PDD, tym niemniej koszt takiego zabiegu najpewniej wyceniany byłby analogicznie jak zabiegu TURBT w świetle białym, w konsekwencji czego koszty zakupu preparatu obciążałyby budżet szpitala. Oznacza to, że **zabieg TURBT w asyście PDD nie jest finansowany ze środkow publicznych** – co jednocześnie potwierdza fakt, że brak takiego zabiegu w katalogu świadczeń gwarantowanych. Wydaje się zatem, że w chwili obecnej, w ramach świadczeń gwarantowanych wykonywane są najprawdopodobniej wyłącznie zabiegi PDD o charakterze diagnostycznym."

Komentarz analityków Agencji:

Wg załącznika 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 roku (JGP), Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (ICD-9: 57.35) rozliczana jest jako zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym - 5.51.01.0011026 - L26. W opisie procedury nie wymieniono heksylu aminolewulinianu (ani innej substancji), jednak wycena świadczenia pozwala na pokrycie kosztów preparatu.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
standardowy zabieg TURBT/ re-TURBT w świetle białym	„W Polsce standardem jest wykonywanie zabiegu TURBT w świetle białym – jednocześnie jest to jedyne tego typu świadczenie w pełni finansowane ze środków publicznych. Z tego względu jako komparator dla zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu w ramach analiz HTA będzie rozważany zabieg TURBT wykonany w standardowych warunkach, tj. w świetle białym. Zgodnie z polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi PDD może być wykonywana z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu (HAL), kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) oraz hiperycyny. Żaden z preparatów zawierających kwas 5-aminolewulinowy nie posiada rejestracji do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w Polsce. Hiperycyna, trzeci preparat o właściwościach fluorescencyjnych, znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych. Wobec powyższego hexyl aminolewulinianu (preparat Hexvix) jest w tej chwili jedynym dostępnym preparatem z tej grupy związków, posiadającym odpowiednie wskazanie obejmujące diagnostykę RPM.” (APD s. 65-66)	Wybór zasadny

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki 10 opublikowanych opracowań wtórnych: Burger 2013, Cordeiro 2013, Jabłonowski 2013, Kausch 2010, Mowatt 2010, Richards 2014, Rink 2013, Shen 2012, Yang 2014, Yuan 2013. W tabeli poniżej przedstawiono (za AKL wnioskodawcy) wnioski dwóch z wymienionych wyżej publikacji, przywołanych w rekomendacji NICE 2015 i EAU 2015, tj. metaanalizy Burger 2013 i raportu HTA Mowatt 2010. Opis pozostałych opracowań wtórnych znajduje się w AKL wnioskodawcy w Rozdz. 9.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną w cytoskopii podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT)

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
Burger 2013	Porównanie: PDD (HAL) vs WLD Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z RPM nienaciekającym mięśniówki. Metodyka: badania prospektywne, z konsekutywnym doborem pacjentów Okres obserwacji: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, The Cochrane Library, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, icmje.org, kontakt z autorami poszczególnych prac celem uzyskania danych surowych / (VII 2011) Analiza danych: ilościowa, jakościowa	Liczba badań / (liczba pacjentów): 9 RCT/nRCT / (2212) Wnioski autorów: 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. Nie wykazano wpływu wcześniejszej terapii dopęcherzowej na detekcję zmian nowotworowych. 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 o wysokim i niskim ryzyku). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRUBT-PDD (HAL) a TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu.

	Punkty końcowe: Trafność diagnostyczna: wykrywanie dodatkowych zmian nowotworowych/ CIS Ta/T1 oraz CIS. Skuteczność i bezpieczeństwo: ryzyko nawrotu.	Zidentyfikowane ograniczenia: odległa w czasie data wyszukiwania badań; nie uwzględniono wszystkich dostępnych doniesień naukowych na dzień wyszukiwania (wykluczono prace, dla których nie uzyskano danych surowych, pomimo że były dostępne w publikacji dane zagregowane).
Mowatt 2010	Porównanie: PDD (HAL/ALA/hiperycyna) vs WLD Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub RPM nienaciekającym mięśniówki. Metodyka: nRCT/RCT, Okres obserwacji: bd. Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, BIOSIS, CENTRAL, HMIC, CDSR, DARE, HTA database, Medion, NRR, CCT, ClinicalTrial.gov, WHO International Clinical Trials Registry/ (2008) Analiza danych: ilościowa, jakościowa Punkty końcowe: Trafność diagnostyczna: czułość, swoistość, PPV i NPV, LR(+) i LR(-). Skuteczność i bezpieczeństwo: przeżycie wolne od nawrotu, obecność guza szczątkowego, ryzyko nawrotu, czas do nawrotu, progresja, AEs.	Liczba badań / (liczba pacjentów): TD: 1 RCT i 26 nRCT / (2949) Sk i Bp: 4 RCT/ 709 Wnioski autorów: 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. 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. Zidentyfikowane ograniczenia: odległa w czasie data wyszukiwania badań, analiza wyników dla PDD bez względu na rodzaj fotouczulacza.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych:

MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Biomed Central (przez PubMed),The Cochrane Library (CENTRAL), rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD, strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką uro-onkologiczną (AUA, BAUS, CUA, EAU, ESMO, JUA, NUF, PTU, USANZ), strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL), strony producentów preparatów fotouczulających (GE HealthCare, PhotoCure AS).

W trakcie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych. Typ publikacji, język i rodzaj punktów końcowych uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono dodatkowych badań opublikowanych przed datą złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego stanowią kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.: • ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wieloogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii, • zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których: o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub high-grade wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN. • wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm). 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.	-	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Procedura fotodynamiczna (PDD) z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) we wlewce dopęcherzowej o stężeniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT.	• badania w których nie określono rodzaju użytego związku fotouczulającego w ramach procedury fotodynamicznej, • badania w których użyto więcej niż jednego fotouczulacza, a wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono łącznie bez odpowiedniej stratyfikacji uwzględniającej rodzaj preparatu, • badania w których stosowano cystoskop giętki (flexible cystoscopy),	brak uwag
Komparatory	Standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym (WLD).	-	brak uwag
Punkty końcowe	• Skuteczność kliniczna: nawrót choroby (odsetek pacjentów z nawrotem, przeżycie wolne od nawrotu, czas do nawrotu), progresja (odsetek pacjentów z progresją, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji), obecność guzów szczątkowych po TURBT, jakość życia, zgony. • Bezpieczeństwo: działania niepożądane (AEs), ciężkie działania niepożądane (SAEs), działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia. • Trafność diagnostyczna: czułość, swoistość, inne parametry (PPV, NPV, LR+, LR-), wyniki fałszywie pozytywne, dodatkowe zmiany nowotworowe, w tym zmiany CIS.	Badania • w których oceniano farmakokinetykę oraz farmakodynamikę hexylu aminolewulinianu, • w których oceniano wpływ doświadczenia operatora na wyniki cystoskopii,	brak uwag
Typ badań	• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • badania nierandomizowane prospektywne i retrospektywne, w których wyniki dotyczące trafności diagnostycznej WLD oraz PDD oceniano w obrębie tej samej grupy pacjentów (pacjent sam dla siebie stanowi kontrolę). *	• badania stanowiące opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT.	brak uwag
Inne kryteria	• badania, w których testem referencyjnym była ocena histopatologiczna pobranego materiału tkankowego (biopsja), • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi.	• badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,	brak uwag

* „W ocenie trafności diagnostycznej uwzględniano zarówno prace, w których procedura fotodynamiczna uzupełniała zabieg diagnostyczny (cystoskopię) lub zabieg terapeutyczny (TURBT). W przypadku oceny trafności diagnostycznej takie podejście wydaje się uzasadnione, ponieważ w obu rodzajach zabiegów (diagnostycznym i terapeutycznym) głównym celem jest identyfikacja jak największej liczby zmian nowotworowych.” (s. 44 AKL)

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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: Dragoescu 2011 (1 publikacja), Geavlete 2010 (4 publikacje), Geavlete 2011 (10 publikacji), Gkritsios 2013 (1 publikacja), Hermann 2011 (5 publikacji), Karaolides 2012 (2 publikacje), Neuzillet 2014 (1 publikacja), O'Brien 2013 (8 publikacji), Stenzl 2010 (15 publikacji).

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono dwadzieścia jeden badań jednoramiennych: Blanco 2010, Charbit 2014, Colombo 2007, Ferre 2013, Geavlete 2009, Grossman 2007 / Fradet 2007, Hendricksen 2006, HeRo (Lapini 2012), Horstmann 2014, Jichlinski 2003, Jocham 2005, Lee 2012, Loidl 2005, Osaghe 2014, Ray 2008, Ray 2009A, Ray 2009B, Saint 2010, Schmidbauer 2004, Schmidbauer 2009, Witjes 2005. Większość włączonych badań jednoramiennych była badaniami prospektywnymi ukierunkowanymi na ocenę trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa PDD z użyciem HAL. Uzyskane wyniki dla zabiegów WLD i PDD analizowano w obrębie tej samej grupy pacjentów, a zatem pacjenci sami dla siebie stanowili kontrolę. Szczegółowy opis badań jednoramiennych znajduje się w Rozdz. 18.2.2 AKL wnioskodawcy.

„Dostępność dowodów naukowych dotyczących skuteczności PDD (HAL) uzupełniającej zabieg TURBT/re-TURBT w populacji docelowej jest ograniczona. Najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej do populacji docelowej są populacje uwzględnione w dwóch badaniach (Dragoescu 2011 oraz Geavlete 2010). W pierwszej pracy z nich kwalifikowano wyłącznie pacjentów z rozpoznanym nienaciekającym mięśniówki RPM, niemniej w pracy tej brak jest informacji w jaki sposób zdiagnozowano RPM, a także czy choroba miała charakter wieloogniskowy (≥3 ognisk), podczas gdy zgodnie z definicją populację docelową stanowią m.in. pacjenci z rozpoznanym w cystoskopii diagnostycznej, nienaciekającym, wieloogniskowym RPM. Z kolei w drugiej pracy (Geavlete 2010) uwzględniono pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu re- TURBT, niemniej re-TURBT wykonano w warunkach standardowych tj. w świetle białym, a jej celem była ocena wyników wcześniejszego zabiegu TURBT (z PDD lub WLD), przy czym przeprowadzono tam analizy w podgrupach, w tym u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów. Wiadomo natomiast, że jedną z przyczyn wysokiego ryzyka nawrotów jest wieloogniskowość zmian." (AKL s. 71)

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do przeglądu systematycznego, w AKL wnioskodawcy dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu Hexvix. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków: EMA, FDA, MHRA, TGA, URPL. Ponadto dokonano poszerzonej analizy ryzyka zgonu oraz oceny profilu bezpieczeństwa w warunkach rutynowej praktyki klinicznej na podstawie danych postmarketingowych.

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 i swoistości cystoskopii w świetle niebieskim (BLC) z użyciem heksylu aminolewulinianu stosowanej jako uzupełnienie cystoskopii w świetle białym (WLC) w porównaniu do samej WLC w rutynowej praktyce klinicznej w Hiszpanii.

Tabela 11. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy porównujących PDD (z HAL) vs WLD

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dragoescu 2011 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana, jednoośrodkowa, pojedynczo zaślepiona próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu zwiększonej detekcji RPM z zastosowaniem HAL okres obserwacji: 12 m-cy hipoteza: superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z pierwotnym RPM nienaciekającym mięśniówki <u>Liczebność grup:</u> PDD: 22 WLD: 22	Częstość wykrywania zmian nowotworowych; Nawrót choroby; Przeżycie wolne od nawrotu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Geavlete 2010 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na skuteczność kliniczną u pacjentów z podejrzeniem RPM okres obserwacji: 6 tyg. hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku cytologii osadu moczu lub USG. Liczebność grup: PDD: 223 WLD: 223	I-rzędowy PK: 1. Obecność guzów szczątkowych Pozostałe oceniane PK: 1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych
Geavlete 2011 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu zwiększonej detekcji RPM z zastosowaniem HAL okres obserwacji: 2 lata hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku cytologii osadu moczu i/lub USG. Liczebność grup: PDD: 181 WLD:181	1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych; 2. Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; 3. Wyniki fałszywie pozytywne; 4. Obecność guzów szczątkowych; 5. Zmiana sposobu leczenia; 6. Nawrót choroby; 7. Progresja.
Gkritsios 2013 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL okres obserwacji: 40 m-cy hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: 1. Pacjenci z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym RPM nienaciekającym mięśniówki, 2. Pacjenci z nawrotem choroby, po ≥3 mies. od pierwszego zabiegu TURBT. Liczebność grup: PDD: 66 WLD: 64	1. Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych), 2. nawrot choroby, 3. AE.
Herman 2011 Źródło finansowania: : PhotoCure, The Juchum and the Boemske Foundations	Randomizowana, dwuśrodkowa, niezaślepiona próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na częstość wczesnych nawrotów RPM okres obserwacji: 12 m-cy hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: 1. Pacjenci >18 r.ż.; 2. Pacjenci z podejrzeniem RPM w stadium zaawansowania Ta i/lub T1, na podstawie wyniku cystoskopii wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych. Liczebność grup: PDD: 115 (TD: 90) WLD: 118	I-rzędowy PK: 1. Nawrót choroby Pozostałe PK: 1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych; 2. Wyniki fałszywie pozytywne; 3. AEs.
Karaolides 2012 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na skuteczność kliniczną u pacjentów z podejrzeniem RPM okres obserwacji: PDD: mediana 17,5 mies. (6–25 mies.), WLD: mediana 14 mies. (4,5–25 mies.) hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku: USG / CT / cystoskopii / cytologii osadu moczu. Liczebność grup: PDD: 49 WLD: 53	I-rzędowy PK: 1. Nawrót choroby; 2. Przeżycie wolne od nawrotu. Pozostałe oceniane PK: 1. Mediana czas do nawrotu; 2. Progresja.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Neuzillet 2014 Źródło finansowania: : bd	Randomizowana, dwuośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL w zabiegu pierwotnym zabiegu TURBT oraz re-TURBT okres obserwacji: 4-6 tyg. hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: Pacjenci z pierwotnym RPM nienaciekającego mięśniówki, na podstawie cystoskopii z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego oraz z pozytywnym wynikiem cytologii osadu moczu, wskazującym na obecność komórek o wysokim stopniu złośliwości. Liczebność grup: PDD: 72 WLD: 79	1. Liczba zmian nowotworowych zidentyfikowana podczas pierwszego TURBT i re-TURBT.
O'Brien 2013 Źródło finansowania: : Photocure; Guy's and St Thomas' Hospitals	Randomizowana, jednoośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL okres obserwacji: 36 m-cy hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: 1. Pacjenci z podejrzeniem RPM nienaciekającego mięśniówki, na podstawie cystoskopii przesiewowej (z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego). Liczebność grup: PDD: 129 WLD: 120	1. Nawroty choroby 2. Progresja 3. AE związane z ocenianą interwencją
Stenzl 2010 Źródło finansowania: : Photocure ASA	Randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu trafności diagnostycznej RPM z zastosowaniem HAL okres obserwacji: średnia PDD: 54,6 mies.; WLD: 53,6 mies. hipoteza: superiority	Kryteria włączenia: 1. Pacjenci ≥18 r.ż.; 2. Pacjenci z podejrzeniem RPM w stadium zaawansowania Ta i/lub T1, na podstawie wyniku cystoskopii wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych; 3. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem nawrotu wynikającym z obecności ≥1 pierwotnego lub z obecności nawracającego guza brodawkowatego lub nawrotu w ciągu 12 mies. wcześniej zdiagnozowanej choroby. Liczebność grup: PDD: 395 WLD: 384	I-rzędowy PK: 1. Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych. Pozostałe PK: 1. Wyniki fałszywie pozytywne; 2. Nawrót choroby; 3. Czas do nawrotu; 4. Progresja; 5. AE.

Tabela 12. Charakterystyka badania odnalezionego przez analityków Agencji

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Palou 2015 Źródło finansowania: GE Healthcare, Ipsen	Wieloośrodkowe, prospektywe, obserwacyjne, Jednoramienne – pacjenci sami dla siebie stanowili kontrolę, hipoteza superiority	WLD a następnie PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml	Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 r.ż., podejrzenie lub udokumentowany pierwotny lub nawracający NMIBC Liczebność grup: 283	Pierwszorzędowy: Częstość wykrywania zmian Drugorzędowe: Czułość, swoistość, PPV, NPV, częstość wyników fałszywie pozytywnych, Bezpieczeństwo: AEs do 72 h po cytoskopii

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wiarygodność badań RCT oceniona przez wnioskodawcę wg skali Jadad wahała się od niskiej (1/5 pkt.) do średniej (3/5 pkt.), co jest to zgodne z oceną analityków Agencji. W większości badań testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że w porównywano zastosowanie Hexvixu w ramach procedury fotodynamicznej (PDD) uzupełniającej standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym (WLD) ze tandardowym zabiegiem TURBT/re-TURBT-WLD. W części badań brak informacji odnośnie testowanej hipotezy. Wyniki dotyczące trafności diagnostycznej, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowane były następująco w poszczególnych badaniach:

Tabela 13. Metoda analizy wyników w badaniach RCT włączonych do AKL wnioskodawcy

Dragoescu 2011	Geavlete 2010	Geavlete 2011	Gkritsios 2013	Herman 2011	Karaolides 2012	Neuzillet 2014	O'Brien 2013	Stenzl 2010
TD: ITT Sk: ITT	TD: mITT Sk: PP	TD: PP Sk: PP	TD: PP Sk: PP	TD: mITT Sk: PP Bp: ITT	Sk: PP	TD: ITT	Sk: PP	TD: mITT, PP Sk: mITT, PP Bp: ITT

Bp – bezpieczeństwo, Sk – skuteczność kliniczna, TD – trafność diagnostyczna,

Ograniczenia AKL wg Wnioskodawcy (AKL s. 88)

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Ograniczenia wynikające z zastrzeżeń metodologicznych do prac zakwalifikowanych do oceny skuteczności klinicznej. Poszczególne prace różniły się pod względem ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w zakresie opisu metody randomizacji, ukrycia kodu alokacji czy kompletności obserwacji. W przypadku niektórych prac raportowano wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania – pomimo tego uzyskane rezultaty w poszczególnych pracach były spójne.

2. Badania różniły się w obszarze analizy statystycznej. W części prac ocena efektu diagnostycznego lub terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji ITT, w innych natomiast do populacji mITT lub PP. W części zakwalifikowanych badań były podawane jedynie odsetki zdarzeń, bez odniesienia do analizowanej liczby pacjentów lub liczby wykonanych biopsji.

3. W części badań po zabiegu TURBT, w zależności od ryzyka progresji i nawrotu choroby stosowano terapię uzupełniającą (zgodnie z obowiązującymi w danym okresie czasu wytycznymi), najczęściej w postaci dopęcherzowej. W większości badań nie sprecyzowano jednak rodzaju terapii, co utrudnia ocenę wpływu tych czynników na uzyskiwane różnice pomiędzy zabiegami z PDD a WLD. Ponadto w przypadku badań oceniających trafność diagnostyczną PDD uwzględnienie także populacji uprzednio leczonej może skutkować wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania wyników (diagnozy) fałszywie pozytywnych."

Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji

1. Na wyniki dotyczące trafności diagnostycznej pewien wpływ może mieć doświadczenie w wykonywaniu procedury PDD w danym ośrodku, na co wskazuje odnalezione przez analityków badanie obserwacyjne Palou 2015.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia AKL wg Wnioskodawcy (AKL s. 88)

„4. W niektórych badaniach dane z publikacji dodatkowych różniły od tych prezentowanych w publikacji głównej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej. W przypadku rozbieżności między zawartością abstraktów i/lub tabel a tekstem zasadniczym również rozstrzygająca była zawartość tekstu w publikacji głównej.

5. W przypadku pracy Charbit 2014 zidentyfikowano istotne rozbieżności pomiędzy oszacowanymi przez autorów wartościami parametrów trafności diagnostycznej a danymi cząstkowymi (TP, FP, i in. – niemożliwe było uzyskanie analogicznych wartości parametrów trafności diagnostycznej na podstawie danych cząstkowych). Pomimo kontaktu z autorami publikacji nie udało się wyjaśnić przyczyn tej rozbieżności, z tego względu w kumulacji ilościowej wyników uwzględniono jedynie wartości parametrów oszacowane przez autorów.

6. W większości badań oceniających skuteczność diagnostyczną nie raportowano wszystkich danych (TP, TN, FP, FN), a często podawano tylko wyznaczone przez autorów współczynniki czułości i swoistości. Uniemożliwiało to przeprowadzenie metaanalizy za pomocą programu statystycznego. Wobec powyższego kumulację ilościową przeprowadzono w sposób uproszczony, wyznaczając średnie ważone oraz mediany dla czułości i swoistości.”

Dodatkowe ograniczenia wg analityków Agencji

1. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na nieliczne dostępne dane dla populacji zbliżonej do populacji docelowej, większość wyników przedstawionych w AKL, w tym metaanaliza, dotyczy populacji szerszej niż wynika z kryteriów włączenia do programu lekowego. Zostało to zaznaczone w AKL wnioskodawcy, a wyniki opisane jako wyniki dla „populacji ogólnej”.

2. Należy zwrócić uwagę na niejednolitość 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.

3. 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 wieloośrodkowość (s. 54 AKL).

4. 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.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

(...) Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. 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]
Gkritsios 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]
0'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]
0'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 rozpoznanym nienaciekającym mięśniówki RPM (w pracy brak informacji w jaki sposób zdiagnozowano RPM, a także czy choroba miała charakter wieloogniskowy (≥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 0'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 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].

Tabela 15. 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 16. 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]
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 statystycznie 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 17. 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 18. 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 19. 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)	bd

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.

3.3.3.Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 20. 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 ogólem				
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 21. 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)	

Zdarzenie niepożądane	Publikacja	PDD n/N (%)	Razem n/N (%)
	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)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

„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 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.”

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych postmarketingowych (AKL s. 74-75)

„W okresie od września 2004 roku – kiedy Hexvix został po raz pierwszy wprowadzony na rynek – do czerwca 2013 roku, przeprowadzono >200 000 zabiegów diagnostyczno-terapeutycznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix u pacjentów z 28 krajów Europy oraz Stanów Zjednoczonych. W tym czasie podmiot odpowiedzialny otrzymał 27 zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych związanych z użyciem preparatu Hexvix. Wśród nich raportowano 2 przypadki reakcji anafilaktoidalnych oraz 2 inne przypadki nadwrażliwości w przypadku, których potencjalnego związku z zastosowaniem preparatu Hexvix nie można było wykluczyć. Wyżej wymienione reakcje anafilaktoidalne wystąpiły u odpowiednio u 69- i 71-letniego pacjenta bezpośrednio po instylacji HAL. Szczegółowe dane na temat rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych dostępne są z okresu od 17 września 2004 roku do 30 września 2009 roku (57 tys. pacjentów). W tym czasie

odnotowano łącznie 20 różnych rodzajów AEs, które wystąpiły u 14 pacjentów. Najczęściej obserwowano zdarzenia związane z zaburzeniem czynności nerek i dróg moczowych (n = 6), spośród których wszystkie zakwalifikowano jako SAEs. Odnotowano także przypadki wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (n = 1 – jeden z przypadków opisywanych powyżej), duszności (n = 1) i plamicy naczyniowej przebiegającej z martwicą skóry (n = 1)."

3.4. 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 mięśniówki 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 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).

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]).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. 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 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Garfield 2013 Źródła finansowania: ***GE Healthcare***	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. *Grossman 2012*	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 płatn ka oraz lepszymi efektami zdrowotnymi pacjentów.
Marteau 2013 [abstrakt konferencyjny i poster] Źródła finansowania: ***Ipsen***	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. *Burger 2013*	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.

4.2. 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≤1) mięśniówki, wieloogniskowym (≥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 przez 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

Dożywotni (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 (ok. 70 zł)

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

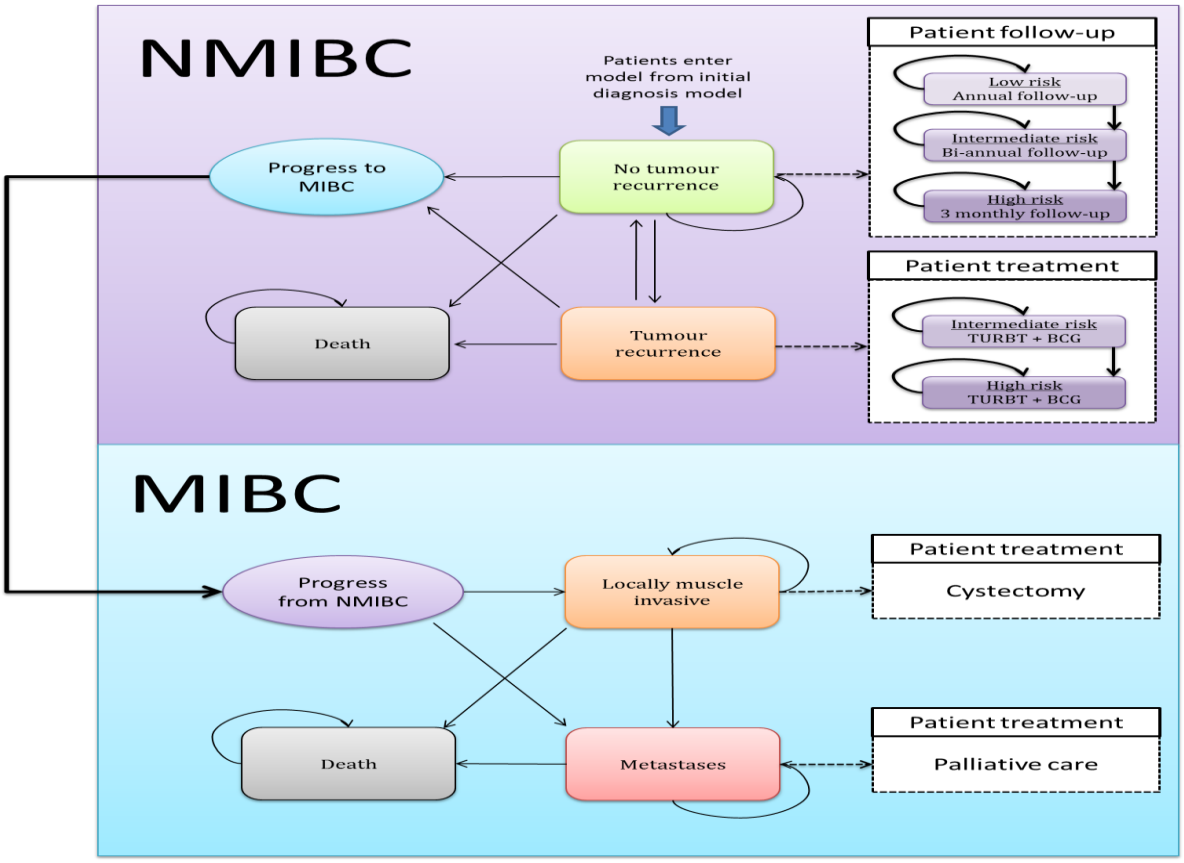
(z wykorzystaniem Hexvix lub tylko w świetle białym), a negatywny wynik (zarówno prawdziwie jak i fałszywie negatywny) decydował o nieuwzględnieniu tej populacji w dalszej części modelu. Przeprowadzona po zabiegu TURBT biopsja umożliwiła weryfikację wcześniejszej diagnozy. Pacjenci z wynikiem fałszywie 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 zdeterminowania 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 2. 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 3 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 23. 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-Rodriquez 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*
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	*Babjuk 2013*, opinia eksperta

Parametr	Wartość	Źródło
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.)		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; *Krzakowski 2006*, Onkologia Kliniczna, 2006
Tomografia komputerowa	329,34**	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Chemioterapia neoadjuwantowa	6 107,45	WLR; *Krzakowski 2006*
Dawka mitomycyny	253,12	WLR
Dawka BCG	326,51	Dane NFZ; 82/2013/DSOZ
Koszt Hexvix		Wniosek ref.
Użyteczności		
Użyteczność bazowa	0,798	dane dla populacji ogólnej po 65 r.ż., *Golicki 2010*
Przerzuty nowotworowe	0,436	*Kulkarni 2007*
Spadek użyteczności spowodowany cystektomią	0,17	*Kulkarni 2007*
Spadek użyteczności spowodowany TURBT**	0,10	*Kulkarni 2007*
Spadek użyteczności spowodowany BCG	0,02	*Kulkarni 2007*

*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

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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.
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 (*Stenzl 2010*).
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**	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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.*

4.4. 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: *Dragnonescu 2011* i *Burger 2013*. Nie testowano natomiast wyników analizy dla innych niż 12 miesięcy okresów czasu, co miałoby 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.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Zestawienie efektów zdrowotnych dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD

Efekty zdrowotne	TURBT-PDD	TURBT-WLD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	8,1725	8,1381
Liczba lat życia (LY)	10,3927	10,3705

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 26. 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 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	TURBT-PDD vs. TURBT-WLD
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,0344
Różnica kosztów [zł]	171,83
ICUR [zł/QALYG]	**4 997,19**

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wartość ICUR równą 4 997 zł/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.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Hexvix wynosi **5 166 zł**.

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.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

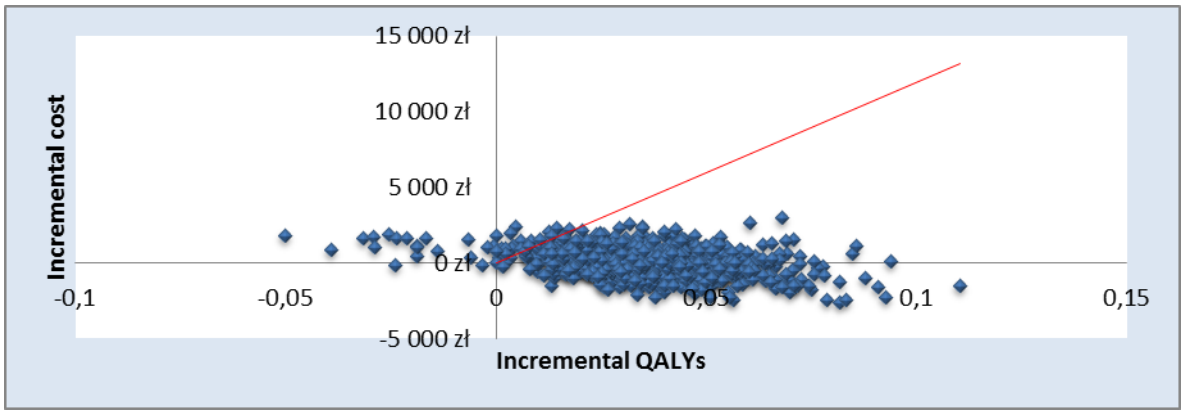
Spośród 19 rozpatrywanych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości w dwóch z nich (wariant nr 3 i wariant nr 12) wyniki wskazały na dominowanie terapii z wykorzystaniem Hexvix nad terapią TURBT-WLD. W pozostałych wariantach Hexvix okazał się terapią kosztowo-efektywną. W poniższej tabeli przedstawiono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

Tabela 28. 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 (*Dragnonescu 2011*)	-16 110,02 (dominacja Hexvix)	14 926
Wariant 4		0,752 / 0,836 / 0,561 (*Burger 2013*)	47 623,33	2 340
Wariant 12	Dyskontowanie	Koszty 0%, efekty zdrowotne: 0%	-992,83 (dominacja Hexvix)	6 901

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 rysunku, pochodzącym z analizy wnioskodawcy (str. 55).

Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości TURBT-PDD vs. TURBT-WLD.



4.5.4. 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 29. Wyniki analizy ekonomicznej wg AOTMiT

Wariant analizy	Różnica kosztów [zł]	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
Wynik analizy podstawowej	172	0,034	**4 997**	5 166
1. Wynik wg Agencji dla RR=0,70	1 089	0,054	**20 155**	6 362
2. Wynik wg Agencji dla RR=0,78	2 216	0,033	**68 038**	3 151

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 wariancie 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 30. 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 31. 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	172	0,034	4 997
1. Wynik wg Agencji dla RR=0,70	25 363	-0,1262	-201 025 **(Hexvix zdominowany)**
2. Wynik wg Agencji dla RR=0,78	26 662	-0,1489	-179 090 **(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.

4.6. 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 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 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 4 997 zł/QALY oraz cenę progową 5 166 zł. 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 20 155 zł/QALY, a dla RR=0,78 na poziomie 68 038 zł/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

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych heksylu aminolewulinianu (Hexvix) w zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej (PDD) nienaciekającego raka pęcherza moczowego (RPM) uzupełniającej standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w populacji zgodnej z przedstawionym projektem programu lekowego.

Populacja

Zgodnie z projektem programu lekowego populacja docelowa obejmuje kandydatów do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (Hexvix) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wieloogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowanych do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii;
- zakwalifikowanych do zabiegu re-TURBT, u których:

  - wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN;

  - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana ≥3 cm);

z wyłączeniem pacjentów: z nadwrażliwością na substancję czynną lub substancje pomocnicze, porfirią, masywnym krwiomoczem, przyjmujących immunoterapię BCG lub dopęcherzową chemioterapię w ciągu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemioterapii bezpośrednio po zabiegu TURBT), po zabiegu chirurgicznym na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, wykonanym przeglądzie epidemiologicznym dla rozważanego problemu zdrowotnego oraz opinii eksperta.

Odnaleziono trzy publikacje określające rozkład raka pęcherza moczowego ze względu na naciekanie mięśniówki (*Mowatt 2010*, *Kraśniewski 2007*, *Skrzypczyk 2012*). Opierając się na danych pochodzących z publikacji *Skrzypczyk 2012* założono, że odsetek osób z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (NMIBC, ang. *Non Muscle Invasive Bladder Cancer*) wynosi 77%. Odnaleziono cztery publikacje określające odsetek osób z wieloogniskowym NMIBC (*Naselli 2012, Schumacher 2010, Cauberg 2011, Brokowska 2013*). Publikacja *Borkowska 2013* nie została uwzględniona w analizie, ponieważ odsetek pacjentów z tym rozpoznaniem odbiegał od wartości określonych w pozostałych publikacjach. Odsetek osób z wieloogniskowym NMIBC przyjęto na poziomie 49% opierając się na publikacji *Naselli 2012*.

W analizie założono, opierając się na publikacji *Kraśniewski 2007* oraz na opinii eksperta, że odsetek osób kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT wynosi 34% osób z pierwotnym rozpoznaniem NMIBC. Dodatkowo, szacując liczebność populacji docelowej uwzględniono fakt, że populacja ze wskazaniami do TURBT z użyciem Hexvix może się pokrywać z populacją ze wskazaniami do re-TURBT z użyciem Hexvix. Z tego względu oszacowano część wspólną obu subpopulacji i odjęto ją od łącznej populacji pacjentów ze wskazaniem do stosowania Hexvix w TURBT oraz ze wskazaniem do Hexvix w re-TURBT.

Komentarz Agencji: Oszacowując populację docelową wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu, tj. nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, porfirii, masywnego krwiomoczu oraz przebytego zabiegu chrirugicznego na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni (z wyjątkiem wcześniejszego TURBT). Założono również, że immunoterapia BCG będzie wykonana po zabiegu re-TURBT i nie wpłynie na kwalifikację pacjenta do programu. Przyjęcie tych konserwatywnych założeń może nieznacznie zawyżyć liczebność populacji docelowej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Analiza z perspektywy pacjenta nie została przeprowadzona ze względu na brak udziału pacjenta w kosztach terapii.

Horyzont czasowy

Wyniki przedstawiono w horyzoncie obejmującym lata 2015-2019 przy założeniu, że ewentualna refundacja Hexvix rozpoczyna się od stycznia 2015 r.

Komentarz Agencji: Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz szacowany czas od złożenia wniosku do ewentulnej decyzji o refundacji początkowa data rozpoczęcia refundacji leku Hexvix wydaje się być zbyt wczesna. Bardziej zasadne byłoby przeprowadzenie analizy w horyzoncie czasowym zakładającym rozpoczęcie refundacji preparatu Hexvix w połowie roku 2015 lub później.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy porównywano ze sobą dwa warianty:

- scenariusz aktualny, zgodnie z którym lek Hexvix nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach zabiegu TURBT, a u chorych z populacji docelowej przeprowadzany jest jedynie standardowy zabieg TURBT/re-TURBT ze światłem białym (WLD).

- scenariusz prognozowany, w którym lek Hexvix zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji docelowej – u pacjentów z nienaciekającym mięśniówkę, wieloogniskowym RPM zakwalifikowanych do zabiegu TURBT lub re-TURBT

Zgodnie z założeniami scenariusza prognozowanego, Hexvix zostanie objęty refundacją na warunkach wyszczególnionych we wniosku refundacyjnym, tj. wydawany będzie bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)".

Założono, że udziały preparatu Hexvix w populacji docelowej programu będą stanowić w 2015 r. 40%, w 2016 r. 50%, w 2017 r. 60% i w 2018 i 2019 r. – 70%. Takie założenie przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Dodatkowo założono, że w ramach programu lekowego preparat Hexvix będzie stosowany jeden raz wyłącznie w początkowym zabiegu TURBT lub wyłącznie w re-TURBT. Tym samym w modelu wnioskodawca uwzględnia tylko jeden nawrót choroby uzasadniając to stwierdzeniem, że włączenie wielu nawrotów wymagałoby określenia czynników leczenia, które nie muszą wiązać się z pierwszym użyciem Hexvix.

Koszty

Przyjęto, że refundacja Hexvix będzie się odbywać poprzez utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Tabela 32. Wnioskowane warunki refundacji dla leku Hexvix

Oprócz kosztu związanego z refundacją wnioskowanego preparatu (Tabela 33.) w analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt zabiegu TURBT oraz koszty różniące zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym;
- opieka po zabiegu (leczenie inicjujące i podtrzymujące BCG, mitomycyna);
- koszty monitorowania (cystoskopia);
- koszty nawrotów (cystoskopia, TURBT-WLD, mitomycyna, leczenie inicjujące i podtrzymujące BCG);
- koszty progresji (cystektomia, TURBT-WLD, tomografia komputerowa, chemioterapia neoadjuwantowa opieka paliatywna).

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem każdego z parametrów wskazanych w tabeli 2. W analizie wnioskodawcy jako scenariusz minimalny analizy wybrano wariant jednokierunkowej analizy wrażliwości, w którym testowano odsetek nienaciekającego raka pęcherza moczowego wśród nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego na poziomie 75%, a dla pozostałych parametrów przyjęto wartości dla analizy podstawowej. Jako scenariusz maksymalny przyjęto wariant, w którym rozpowszechnienie preparatu Hexvix w populacji docelowej wynosi 100%, dla pozostałych parametrów przyjmując wartości z analizy podstawowej.

Tabela 34. Parametry wykorzystane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Testowane warianty	
Odsetek pacjentów z NMIBC wśród nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego	77% *Skrzypczyk 2012*	75% *Mowatt 2010* (**wariant minimalny**)	82% *Kraśniewski 2007*

Parametr	Analiza podstawowa	Testowane warianty	
Odsetek pacjentów z wieloogniskowymi zmianami nowotworowymi wśród osób z NMIBC	49% *Naselli 2012*	47% *Cauberg 2011*	53% *Schumacher 2010*
Rozpowszechnienie preparatu Hexvix	2015: 40% 2016: 50% 2017: 60% 2018: 70% 2019: 70%	100% (**wariant maksymalny**)	

Odsetek pacjentów z NMIBC oraz odsetek osób z wieloogniskowymi zmianami u osób z NMIBC oszacowano na podstawie danych pochodzących z publikacji. Rozpowszechnienie preparatu Hexvix przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z BIA wnioskodawcy (s. 60):

- „W analizie założono, że u wszystkich pacjentów rozpoznanie wieloogniskowego NMIBC na podstawie diagnostycznej cystoskopii jest prawdziwie pozytywne.
- Kryterium kwalifikacji do zabiegu TURBT z zastosowaniem preparatu Hexvix jest rak wieloogniskowy zdefiniowany, jako więcej niż 2 zmiany. W dostępnej definicji raka wieloogniskowego to więcej niż jedna zmiana. Ze względu na brak odnalezionych danych dotyczących występowania wśród osób z NMIBC więcej niż 2 zmian, w analizie wykorzystano dane dotyczące odsetka osób z więcej niż jedną zmianą nowotworową. Stąd też populacja oszacowana w analizie może być nieco przeszacowana.
- Przyjęte założenia dotyczące prawdopodobieństwa progresji i ryzyka oraz stosowanej w tej sytuacji praktyki dla populacji docelowej mogą nieco odbiegać od rzeczywistej sytuacji ze względu na fakt, iż populacja docelowa jest podgrupą populacji analizowanej w badaniu *Millan-Rodriguez 2000*.

W analizie założono, że zastosowanie hexylu aminolewulinianu wpłynie jedynie na prawdopodobieństwo nawrotów, w rzeczywistości, ze względu na mniejsze prawdopodobieństwo braku rozpoznania istniejących zmian, możliwe jest również uniknięcie progresji tych zmian do naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego. Populacja przedstawiona w badaniu *Borkowska 2013* różni się od populacji przedstawianych w wielu innych badaniach ze względu na częstość występowania raka wieloogniskowego, jednak pomimo braku innych danych pozwalających określić charakterystykę osób z NMIBC łącznie ze względu na liczbę zmian, wielkość, stopień zaawansowania oraz stopień złośliwości skorzystano z przedstawionej charakterystyki pacjentów. W związku z rozbieżnościami nie skorzystano bezpośrednio z danych przedstawionych w publikacji, przyjmując odsetek zmian wieloogniskowych z badania *Naselli 2012*”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	**TAK**	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania i innych uwzględnionych świadczeńsą zgodne ze stanem faktycznym?	**TAK**	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**NIE**	Prognozy udziału preparatu Hexvix przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę bez uzasadnienia podania przyjętych wartości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**TAK**	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	W ramach programu lekowego – lek wydawany bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	**TAK**	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	**TAK**	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	**TAK**	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	**NIE**	Stwierdzono różnice między niektórymi danymi podanymi w analizie i w arkuszu kalkulacyjnym. Wyjaśnienie przedstawiono pod Tabelą.

Ograniczenia wg Agencji

- W modelu wykorzystano nieprawidłową wartość dodatkowego kosztu różniącego zabieg TURBT-WLD a TURBT-PDD (51,61 zł) zamiast wartości 70,09 zł, uwzględniającej - oprócz amortyzacji sprzętu - również dodatkowe materiały medyczne. W rozdziale AWA przedstawiono obliczenia własne Agencji wykorzystujące właściwy koszt (70,09 zł).
- Stwierdzono błędne wartości kosztu opieki paliatywnej i chemioterapii adjuwantowej przedstawione w analizie wnioskodawcy, jednakże wartości przedstawione w modelu były prawidłowe i zgodne z wartościami przedstawionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.
- Błędnie obliczono wydatki NFZ związane z dodatkowym kosztem podania Hexvix. Z uwagi na sposób odwołań w kalkulatorze nie miało to wpływu na wyniki analizy wnioskodawcy.
- Oparcie założeń dotyczących wielkości populacji oraz oszacowania kosztów na opinii jednego eksperta klinicznego może powodować wzrost niepewności wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.
- Pewnym ograniczeniem jest wykorzystanie podanych przez wnioskodawcę prognozy przyszłych udziałów leku Hexvix bez uzasadnienia tej prognozy.

W kalkulatorze BIA nieprawidłowo podpisano niektóre kategorie kosztów (np. komórka E202 w arkuszu „Results").

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Rok				
	2015	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
Pacjenci, u których **może być stosowany** wnioskowany lek	ok. 6 000 – 7 000				
Pacjenci ze wskazaniem określonym **we wniosku**	3 637	3 713	3 789	3 865	3 941

Populacja	Rok				
	2015	2016	2017	2018	2019
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest **obecnie** stosowana	116				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku **negatywnego** rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku **pozytywnego** rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	1 607	2 017	2 431	2 847	2 903

* Sumaryczna liczba pacjentów:
- poddanych TURBT w świetle białym, a następnie zabiegowi re-TURBT w świetle niebieskim (WLD+re-TURBT Hexvix),
- poddanych jedynie TURBT w świetle niebieskim (Hexvix, bez re-TURBT),
- poddanych TURBT w świetle niebieskim, a następnie zabiegowi re-TURBT w świetle białym (Hexvix+re-TURBT WLD).

Wydatki płatnika w poszczególnych scenariuszach obliczono na podstawie powyższych oszacowań liczby pacjentów. Scenariusz aktualny zawiera oszacowanie populacji docelowej obejmującej pacjentów poddanych jedynie zabiegowi TURBT w świetle białym (bez zabiegu re-TURBT) oraz pacjentów po zabiegu TURBT i re-TURBT w świetle białym (patrz Tabela 36: pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku). Z uwagi na fakt, że obecnie Hexvix nie jest refundowany w ramach programu lekowego jako uzupełnienie zabiegu TURBT w scenariuszu aktualnym przyjęto, że obecnie pacjenci nie stosują tego leku.

W scenariuszu prognozowanym populację docelową stanowią wszyscy pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku poddani TURBT/re-TURBT w świetle białym lub świetle niebieskim. Zgodnie z treścią programu założono, że pacjenci będą korzystać z preparatu Hexvix tylko jeden raz, tj. wyłącznie w początkowym zabiegu TURBT lub tylko podczas zabiegu re-TURBT.

Wszystkie wyniki analizy wpływu na budżet w analizie wnioskodawcy oraz w AWA przedstawione zostały z perspektywy NFZ. Perspektywa wspólna płatnika i pacjenta nie została opisana ze względu na to, że pacjent nie ponosi żadnych dodatkowych kosztów związanych z leczeniem.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny

Koszty [zł]	2015	2016	2017	2018	2019
TURBT					
Hexvix					
Dodatkowy koszt podania Hexvix					
Opieka pooperacyjna					
Monitorowanie					
Nawroty					
Progresja					
ŁĄCZNIE	**24 216 432**	**27 255 107**	**29 533 077**	**32 082 751**	**34 298 964**

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany

Koszty [zł]	2015	2016	2017	2018	2019
TURBT					
Hexvix					
Dodatkowy koszt podania Hexvix					
Opieka pooperacyjna					
Monitorowanie					
Nawroty					
Progresja					

Koszty [zł]	2015	2016	2017	2018	2019
ŁĄCZNIE	**27 001 917**	**30 549 690**	**33 392 844**	**36 442 616**	**38 522 351**

*Wartości dodatkowego kosztu podania Hexvix w Tabela 38, Tabela 39 i Tabela 41 odbiegają od wartości przedstawionych w analizie wnioskodawcy, gdyż wykorzystano tam nieprawidłowe odwołanie w ka kulatorze. Zmiana tej wartości nie wpłynęła na wynik analizy.

Zarówno w scenariuszu aktualnym jak i w scenariuszu prognozowanym najwyższe koszty generowane są przez zabieg TURBT i obejmują ponad połowę ogólnych wydatków płatnika publicznego [redacted]. W scenariuszu aktualnym, przy obecnym statusie refundacyjnym, wydatki związane z zastosowaniem preparatu Hexvix wyniosą zero złotych. W przypadku scenariusza prognozowanego koszt związany z finansowaniem preparatu Hexvix wyniesie [redacted] Finansowanie preparatu Hexvix ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie kosztów leczenia nawrotów w populacji docelowej. Wydatki związane z pozostałymi procedurami medycznymi (koszty zabiegu TURBT w świetle białym, koszty opieki pooperacyjnej, monitorowania, progresji) są identyczne w obu scenariuszach.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Koszty [zł]	2015	2016	2017	2018	2019
TURBT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hexvix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dodatkowy koszt podania Hexvix	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opieka pooperacyjna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nawroty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progresja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	**2 785 484**	**3 294 584**	**3 859 767**	**4 359 866**	**4 223 387**

W analizie podstawowej wykazano, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Hexvix ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika od ok. 2,79 mln zł w roku 2015 do ok. 4,22 mln zł w roku 2019. Wzrost wydatków wynika z kosztów ponoszonych na refundację leku Hexvix. Równocześnie prognozowane jest zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem nawrotów w populacji docelowej. Pozostałe koszty związane z przeprowadzeniem procedury, a także koszty związane z leczeniem progresji w populacji docelowej pozostają bez zmian.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Koszty [zł]		2015	2016	2017	2018	2019
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	2 710 201	3 205 541	3 755 449	4 242 031	4 109 241
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	**6 308 278**	**5 976 793**	**5 872 124**	**5 666 035**	**5 506 134**

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W wyniku weryfikacji analitycy Agencji zidentyfikowali niezgodności w danych dotyczących kosztów różniących zabieg TURBT w świetle niebieskim i białym przedstawione w analizie wpływu na budżet od danych wykorzystanych w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do analizy. W obliczeniach własnych analitycy Agencji uwzględnili koszt różniący określony w analizie równy 70,09 zł (spójny z założeniami analizy ekonomicznej), a uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy po uwzględnieniu kosztu różniącego zabiegTURBT w świetle niebieskim i białym.

Koszty [zł]	2015	2016	2017	2018	2019
TURBT					
Hexvix					
Dodatkowy koszt podania Hexvix					
Opieka pooperacyjna					
Monitorowanie					
Nawroty					
Progresja					
ŁĄCZNIE	**2 815 168**	**3 331 869**	**3 904 698**	**4 412 471**	**4 277 029**

Wg analityków Agencji wydatki inkrementalne NFZ wzrosną od 2,8 mln zł do 4,3 mln zł w kolejnych latach refundacji. Wyniki te są wyższe od prognozowanych w analizie wnioskodawcy o około 30-54 tys. zł.

Dodatkowo, w celu przedstawienia maksymalnego wpływu na budżet płatnika publicznego analitycy Agencji przeprowadzili wielokierunkową analizę wrażliwości. Do obliczeń wykorzystano założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy, które generowały wzrost wydatków NFZ, tj.

- wartości udziału leku Hexvix równe 100% dla każdego roku rozpatrywanego horyzontu czasowego
- odsetek pacjentów z wieloogniskowymi zmianami nowotworowymi równy 53% *(Schumacher 2010)*
- Odsetek pacjentów z NMIBC wśród nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego równy 82% (*Kraśniewski 2007*)

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki po uwzględnieniu ww. parametrów oraz opisanej wcześniej zmiany wartości kosztu różniącego zabiegu TURBT w świetle niebieskim i białym (70,09 zł zamiast 51,61 zł).

Tabela 42. Wydatki inkrementalne – wielokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz maksymalny

Koszty [zł]		2015	2016	2017	2018	2019
Wariant maksymalny						
	Wydatki całkowite	**7 087 312**	**6 720 054**	**6 604 993**	**6 376 182**	**6 198 587**

Zgodnie z wariantem maksymalnym Agencji refundacja wnioskowanej technologii medycznej wiąże się ze wzrostem wydatków NFZ od ok. 7,1 mln zł w 2015 r. do ok. 6,2 mln zł w roku 2019. Koszty te są wyższe od kosztów oszacowanych w wariancie maksymalnym przedstawionym w analizie wnioskodawcy o 779 034 zł dla roku 2015 oraz o 692 453 zł w roku 2019.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na budżet NFZ refundacji produktu leczniczego Hexvix stosowanego w zabiegu TURBT w ramach proponowanego programu lekowego. Na podstawie KRN, danych z literatury medycznej, opinii eksperta oraz prognoz wnioskodawcy oszacowano, że Hexvix będzie stosowany przez ok. 1,6 tys. pacjentów w 2015 r. do 2,9 tys. pacjentów w roku 2019. Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty preparatu Hexvix, koszty zabiegu TURBT w świetle białym i niebieskim, koszty opieki po zabiegu, koszty monitorowania, koszty nawrotów, koszty progresji.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz aktualny – brak refundacji preparatu Hexvix we wnioskowanym wskazaniu.
- Scenariusz prognozowany – preparat Hexvix dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD 10 C67)".

Wyniki

Według wariantu najbardziej prawdopodobnego przedstawionego w BIA wnioskodawcy pozytywna decyzja o objęciu refundacją preparatu Hexvix w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązała ze wzrostem wydatków NFZ w latach 2015-2019 odpowiednio o: 2,78 mln zł, 3,29 mln zł, 3,86 mln zł, 4,36 mln zł i 4,22 mln zł. Wariant maksymalny analizy wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika w zakresie 6,5-5,5 mln zł w kolejnych latach refundacji.

Pomimo pewnych zastrzeżeń, przedstawionych w rozdziale Ograniczenia wg Agencji wyniki analizy wnioskodawcy wydają się wiarygodne. Analitycy AOTMiT przedstawili wyniki uwzględniające bardziej wiarygodną wartość kosztu różniącego TURBT w świetle białym/niebieskim, które nieznacznie różnią się od wyników analizy wnioskodawcy, tj. wskazują na wydatki inkrementalne NFZ od 2,82 mln zł w 2015 r. do 4,28 mln zł w roku 2019. Dodatkowo obliczono wariant maksymalny – wielokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano parametry testowane w jednokieunowej analizie wrażliwości wnioskodawcy. Jej wyniki wskazują na wzrost wydatków NFZ od 7,09 mln zł w 2015 r. do 6,19 mln zł w roku 2019 w stosunku do wydatków ponoszonych obecnie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Opinie ekspertów klinicznych

Stanowisko eksperckie

„Poniższe uwagi wyrażają mój pogląd, który powstał w oparciu o moje doświadczenie kliniczne i przegląd literatury. Uwagi powinny być interpretowane z ostrożnością.

1. Procedura 57.35 o nazwie Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) rozliczana w ramach grupy JGP 26 jeśli jest tylko procedurą diagnostyczną (bez elektroresekcji guza pęcherza) nie powinna być objęta refundacją. Wskazaniem do wykonania PDD powinna być tylko taka sytuacja, w której jest wysokie podejrzenie guza pęcherza a w związku z tym diagnostyka (cystoskopia) powinna zakończona być resekcja znalezionego guza, lub biopsją podejrzanych obszarów. Wykonywanie PDD jako procedury tylko diagnostycznej u wszystkich chorych jest nieuzasadnione merytorycznie i ekonomicznie.

2. Wykonanie cystoskopii PDD a brak możliwości wykonania TURT PDD jest merytorycznie nieuzasadnione. Sytuacja taka pozbawia lekarza możliwości usunięcia znalezionego dodatkowego guza pęcherza widzialnego w technologii PDD, który to guz (obszar) nie byłby widzialny w technologii światła białego (standardowy TURT). Brak zgody na finansowania ze środków publicznych TURT z wykorzystaniem PDD w takich sytuacjach jest „niekonsekwencją merytoryczną" odbierającą lekarzowi możliwość usunięcia guza widzialnego tylko w cystoskopii PDD i działanie takie jest ze szkodą dla pacjenta.

3. Komentarz do tabeli „Projekt 16-03-2015" Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem Heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67):

a. Kryteria kwalifikacji punkt 1.1:

i. Nie jest dla mnie zrozumiałe dlaczego tylko chory z rozpoznanym wcześniej rakiem może być kwalifikowany do PDD. TURT w diagnostyce/leczeniu rak pęcherza, a szczególnie tzw. guza pierwotnego = brak rozpoznania histopatologicznego (pierwszy w życiu TURT) powinien być wykonany w PDD. – patrz punkt 1, tabela 5 i rysunek 1 (opinie ekspertów)

ii. nie jest dla mnie zrozumiałe dlaczego tylko rak wieloogniskowy >= 3 guzy spełnia kryteria kwalifikacji. TURT w diagnostyce/leczeniu guza pęcherza, a szczególnie tzw. guza pierwotnego (pierwszy w życiu

TURT) powinien być wykonany w PDD. W takiej sytuacji trudno jest dokładnie określić ilość guzów w pęcherzu (można to wykonać w czasie cystoskopii lub USG jednak dopiero znieczulenie chorego umożliwia dokładny ogląd pęcherza w czasie cystoskopii)

b. Określenie czasu leczenia w programie – punkt 2) :

i. W oparciu o cystoskopię nie można jednoznacznie rozpoznać stopnia naciekana raka pęcherza w związku z tym w tym punkcie zapis „pacjentów ze zdiagnozowanym naciekającym błony mięśniowej …) albo nie może być dokładnie interpretowany gdyż pewne rozpoznanie uzyskujemy dopiero po TURT a w sytuacji pierwotnego TURT mamy tylko podejrzenie nacieku raka na błonę mięśniową, albo takie rozpoznanie może być postawione ale tylko po wcześniej wykonanym TURT (jednak w ten sposób wykluczamy pacjentów z tzw. guzem pierwotnym co do których PDD ma największe zastosowanie!)

ii. Nie jest dla mnie zrozumiałe dlaczego chorzy z co najmniej 3 zmianami nowotworowymi mogą być kwalifikowani do zabiegu TURT PDD

c. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu – punkt 1.1 1)

i. Nie jest dla mnie zrozumiałe dlaczego chorzy z co najmniej 3 zmianami nowotworowymi mogą być kwalifikowani do zabiegu TURT PDD

d. Kryteria wyłączenia z programu – punkt 3) :

i. Wskazana jest dokładna interpretacja tego punktu – czy oznacza to sytuację braku refinansowania procedury w przypadku wykonania cystoskopii PDD i nie znalezienia guza pęcherza? Czy oznacza to brak zasadności wykonywania cystoskopii PDD u wszystkich chorych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego (niezależnie czy jest lub czy nie jest podejrzenie raka pęcherza)?”

Stanowisko eksperckie

„Opierając się na doświadczeniach własnych I dostatecznej literaturze naukowej mogę jednoznacznie stwierdzić „że u wybranych chorych z rakiem pęcherza moczowego pierwotnym lub nawrotowym ocena fluoroscencyjna z ALA w świetle niebieskim winna zwiększyć skuteczność leczenia, zwłaszcza w przypadkach pierwotnych, przeoczonych guzów pierwotnych w tym i Cis, niecałkowicie wy ciętych oraz podczas leczenia raka wysokiego ryzyka. Rutynowe stosowanie oceny fotodynamicznej z ALA winno skutkować przyszłości w Polsce. zmniejszeniem kosztów ogólnych długotrwałego, powtarzającego się leczenia endoskopowego raków pęcherza i poprawić wyniki leczenia raka naciekającego. W Polsce cystoskopia z wykorzystaniem metody fotodynamicznej jest finansowana ze środków publicznych.

Wprowadzenie programu lekowego umożliwiającego wykonywanie u wybranych chorych przezcewkowego wycięcia guzów z zastosowaniem HAL światła niebieskiego wyeliminuje częściowo wykonanie cystoskopii w świetle niebieskim i tym samym zapewni właściwe leczenie przy pierwszym zabiegu lub od razu przy reTUR.”

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

„Chociaż sam program lekowy nie budzi zastrzeżeń co do zawartości merytorycznej i proceduralnej, wątpliwości budzi jednak sklasyfikowanie produktu medycznego HEXVIX, wyłącznie wspomagającego proces diagnostyczny raka pęcherza moczowego, jako preparatu do refundacji w programie lekowym. Procedura cystoskopii fluorescencyjnej w świetle niebieskim jest procedurą diagnostyczną, a nie terapeutyczną. Jej dostępność (w tym: z wykorzystaniem produktu medycznego Hexvix) nie powinna być ograniczona tylko do programu lekowego; procedura ta powinna być dostępna i finansowana ze środków publicznych dla wszystkich, wymagających tego zabiegu pacjentów po wstępnej diagnozie nowotworu pęcherza moczowego – w ramach diagnostyki pogłębionej, przewidzianej ustawowo w pakiecie onkologicznym.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej uwzględnionej w analizie wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie pozwalające uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków NFZ związanych z finansowaniem produktu leczniczego Hexvix ze środków publicznych. Proponowanym źródłem oszczędności ma być zmiana sposobu wyznaczania limitu w grupie limitowej 120.2 *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosurpresanty – metotreksat do stosowania podskórnego*. Zgodnie z analizą wnioskodawcy obecna podstawa limitu jest wyznaczona niezgodnie z obowiązującymi zasadami określonymi w Ustawie dotyczącej refundacji leków z dnia 12 maja 2011 roku. Z tego względu w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano zmianę podstawy limitu na podstawę wyznaczoną zgodnie z zapisem ww. Ustawy. Zdaniem wnioskodawcy podstawę limitu powinien stanowić lek tańszy od obecnie wyznaczonego, co tym samym spowoduje wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego.
W celu wyznaczenia wysokości oszczędności dla płatnika publicznego oszacowano roczną liczbę sprzedanych opakowań w latach 2015-2019 opierając się na danych sprzedażowych zaczerpniętych z serwisu IKAR-Pro. Zmiana podstawy limitu wygeneruje oszczędności w wysokości od ok. 6,92 mln zł w roku 2015 do ok. 15,44 mln zł w roku 2019. Po uwzględnieniu dodatkowych kosztów związanych z finansowaniem preparatu Hexvix oszczędności wyniosą od ok. 4,13 mln zł w roku 2015 do ok. 11,22 mln zł w roku 2019. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Tabela 43. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy: koszty[+]/oszczędności[-].

Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019
Koszty inkrementalne związane z refundacją preparatu Hexvix [zł]	2 785 484	3 294 584	3 859 767	4 359 866	4 223 387
Roczne oszczędności NFZ związane ze zmianą sposobu wyznaczania limitu w grupie limitowej 120.2 [zł]	-6 917 899	-9 048 442	-11 178 986	-13 309 529	-15 440 073
Razem [zł]	**-4 132 414**	**-5 753 859**	**-7 319 219**	**-8 949 664**	**-11 216 686**

Ocena analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- błędnie przedstawiono udziały sprzedażowe każdego z opakowań leków za lipiec 2014 r. Błędy te wynikają z nieprawidłowych odwołań w dołączonym do AR kalkulatorze;

- napisano, że przyjęto założenie, że podstawę limitu będzie tworzył lek o kodzie EAN 5909990928125, choć w rzeczywistości w obliczeniach AR wnioskodawcy jako podstawę limitu wykorzystano lek o kodzie 5909990791392. Błąd ten dotyczy jedynie opisu przedstawionego w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, gdyż uwzględnienie leku o kodzie 5909990791392 w modelu jako leku ustalającego podstawę limitu było prawidłowe.

Przedstawione powyżej ograniczenia nie wpływają na wyniki analizy wnioskodawcy, gdyż do obliczenia skumulowanego udziału leków oraz podstawy limitu wykorzystano poprawne wartości. Pomimo ww. błędów wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy wydają się wiarygodne

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
European Association of Urology (EAU) * – Babjuk 2015, Europa	Non-muscle-invasive (Ta, T1 and CIS) Bladder Cancer	EAU rekomenduje stosowanie heksylu aminolewulinianu w ramach procedury fotodynamicznej w cystoskopii i TURBT. Użycie światła białego w standardowej procedurze wizualizacji zmian nowotworowych może prowadzić do pominięcia zmian, które są obecne ale niewidoczne w świetle białym stąd rozwój nowych technologii. Potwierdzono, że biopsja i resekcja wykonywana przy użyciu diagnostyki fotodynamicznej (PDD) w porównaniu do standardowej procedury wykonywanej w świetle białym wykazuje się większą czułością w zakresie wykrywania zmian nowotworowych, szczególnie CIS (Kausch 2010, Mowatt 2011). Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy wykazały, że PDD ma wyższą czułość w porównaniu do endoskopii w świetle białym zarówno szacowaną z poziomu pacjenta (patient-level) – 92% vs 71% jak i z poziomu biopsji (biopsy-level) – 93% vs 65% (Mowatt 2011). PDD cechuje niższa swoistość niż endoskopię w świetle białym – 63% vs 81% (Mowatt 2011). Wyniki fałszywie pozytywne mogą być spowodowane stanem zapalnym, poprzednim zabiegiem TURBT lub pojawiać się w ciągu pierwszych trzech miesięcy od dopęcherzowego zastosowania BCG. Korzystny efekt stosowania heksylu aminolewulinianu na częstość nawrotów choroby u pacjentów, u których przeprowadzono zabieg TURBT, został potwierdzony przez wieloośrodkowe prospektywne RCT oraz przez metaalanlizę opartą na danych surowych pochodzących z kontrolowanych prób klinicznych. W metaanalizie w ramieniu HAL raportowano wzrost wykrywalności zmian nowotworowych u pacjentów ze wszystkich grup ryzyka i bezwzględną redukcję <10% w częstości nawrotów nowotworu w ciągu 12 miesięcy (Burger 2013). http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
ESMO – Bellmunt 2014, Europa	Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	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. 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. http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii40.full.pdf
PTOK/PUO 2013, Polska	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Nowotwory układu moczowo-płciowego	„Cystoskopia i elektroresekcja przezcewkowa Ostateczne rozpoznanie RPM zależy od badania cystoskopowego i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego metodą elektroresekcji przecewkowej TURbt (transurethral resection of the bladder tumour). Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii nowotworu oraz liczby i umiejscowienia zmian w pęcherzu moczowym. (…) Jeśli nowotwór stwierdzono 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. (…)" 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. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 1.2015, USA	Bladder cancer	Przy resekcji zmian brodawkowatych oraz CIS cystoskopia w świetle niebieskim może być przydatna przy wizualizacji zmian niewidocznych w świetle białym w trakcie zabiegu TURBT. W rekomendacji nie wymieniono fotouczulaczy stosowanych w ramach cystoskopii w świetle niebieskim, a tym samym nie odniesiono się do stosowania heksylu aminolewulinianu. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
Daneshmand 2014**, USA	Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA	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. http://www.nature.com/nrurol/journal/vaop/ncurrent/abs/nrurol.2014.245.html
International Consultation on Urological Diseases 2012, Świat	Bladder Cancer. 2nd International Consultation on Bladder Cancer - Vienna	Cytoskopia 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. Nowotwór nienaciekający mięśniówki 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. 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-PDD, co sugeruje, że związek ten jest rekomendowany w ramach tej procedury. http://www.icud.info/bladdercancer2nd.html

* wg APD wnioskodawcy (s. 33) „Wytyczne PTU [Polskiego Towarzystwa Urologicznego] stanowią implementację zaleceń EAU z uwzględnieniem stanu faktycznego i prawnego obowiązującego w Polsce, co potwierdza również w stanowisku eksperckim [redacted] („rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) są obowiązującymi urologicznymi rekomendacjami w Polsce"). Na stronie PTU dostępne są jedynie nieaktualne już wytyczne EAU przyjęte przez PTU w 2002 r. http://www.pturol.org.pl/pdf/GUIDELINES-pecherz-moczowy.pdf, natomiast w APD wnioskodawcy (s. 32) odwołano się do wytycznych PTU z 2012 r. (opartych o wytyczne EAU 2011). W związku z pojawieniem się w marcu 2015 r. nowych wytycznych EAU (przedstawionych w powyższej tabeli), zdecydowano się nie zamieszczać w niniejszej AWA wytycznych PTU odwołujących się do wcześniejszych wytycznych EAU.

** dostęp jedynie do abstraktu

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Poniższa tabela przedstawia wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Kanada – http://www.cadth.ca/
- 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/

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2015, Wie ka Brytania	Bladder cancer: diagnosis and management	NICE rekomenduje stosowanie u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego procedury TURBT w świetle białym uzupełnionej o diagnozę fotodynamiczną (PDD), obrazowanie w wąskim paśmie światła (NBI), cytologię lub testy markerów nowotworowych moczu (np. FISH, ImmunoCyt, NMP22). Dowody naukowe sugerują wzmocnienie diagnostycznych właściwości WLC poprzez dodanie PDD lub NBI, ale ze względu na brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących te dwie metody, nie można określić, która jest skuteczniejsza. Z tego względu NICE rekomenduje obie te metody na równi, równocześnie wskazując na konieczność przeprowadzenia badań porównujących PDD i NBI. Powyższe rekomendacje mogą wpłynąć na poprawę dokładności diagnostycznej cytoskopii, co może w efekcie dać mniejszą liczbę nawrotów choroby, a przez to mniejsza liczbę zabiegów TURBT. Poprawa czułości ma większe znaczenie dla pacjenta niż możliwość otrzymania wyników fałszywie pozytywnych. Powyższe rekomendacje mogą wiązać się ze wzrostem kosztów spowodowanych przez wzrost zastosowania PDD, NBI lub testów markerów nowotworowych moczu, a także kosztów związanych z większą liczba biopsji. Z drugiej strony lepsza diagnostyka i zmniejszenie liczby nawrotów i guzów resztkowych potencjalnie wiąże się z oszczędnościami. Biorąc pod uwagę powyższe oraz przedstawione dowody ekonomiczne, eksperci NICE uważają że przedstawione wyżej rekomendacje będą kosztowo-efektywne w dłuższym horyzoncie czasowym. W rekomendacji jako dowody naukowe dotyczące skuteczności PDD przedstawiono wyniki badań, w których stosowano heksyl aminolewulinianu, co pozwala wnioskować, że jest on rekomendowany przez NICE. http://www.nice.org.uk/guidance/ng2
HAS 2012, Francja	HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale	HAS rekomenduje finansowanie preparaty Hexvix na poziomie 65%. Wyniki randomizowanych badań potwierdzają skuteczność cystoskopii fluorescencyjnej. W badaniu Stenzl 2010 wykazano, że cytoskopia z użyciem preparatu Hexvix w porównaniu do standardowej cytoskopii w świetle białym wiąże się z większą wykrywalnością guzów i z mniejszym odsetkiem nawrotów choroby w 9-miesiecznym okresie obserwacji. Także wyniki innych badan RCT (Geavlete 2011, Hermann 2011, Geavlete 2010) wskazują na zwiększenie wykrywalności nowotworów przy użyciu cystoskopii fluorescencyjnej. Cystoskopia z użyciem preparatu Hexvix cechuje się korzystnym stosunkiem skuteczności do ryzyka działań niepożądanych. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1231579/fr/hexvix

Na stronie http://www.cadth.ca/ odnaleziono jedynie listę wytycznych dotyczących stosowania cystoskopii u pacjentów z problemami urologicznymi *(Rapid Response Report: Reference List)* https://www.cadth.ca/cystoscopy-diagnosis-patients-urological-issues-guidelines

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	brak	nie
Belgia	TAK	85%	tylko w szpitalach oraz atest funduszy zdrowotnych	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	TAK	100%	brak	nie
Czechy	TAK	85%	maksymalna refundowana cena 11857,18 CZK	nie
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	TAK	100%	brak	nie
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	TAK	65%	na liście szpitalnej: liste en Sus	nie
Grecja	TAK	100%	brak	nie
Hiszpania	TAK	100%	dystrybucja wyłącznie poprzez szpitale	nie
Holandia	TAK	100%	brak	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	TAK	100%	brak	nie
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	TAK	100%	brak	nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	brak	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	100%	tylko produkt szpitalny	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	NIE	0%	brak refundacji	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100%	dostępny jedynie w szpitalach	nie
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	100%	brak	nie
Włochy	TAK	100%	pełna refundacja z NHS	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Hexvix refundowany jest 16 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). W 13 krajach lek jest wydawany bezpłatnie. W dwóch krajach refundacja leku jest na poziome 85%, a w jednym kraju – na poziomie 65%. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Marek Sosnowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie Urologii

- Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

„Rak pęcherza moczowego jako 2-gi najczęściej występujący nowotwór układu moczowo-płciowego, > 6 tysięcy nowych przypadków rocznie, jest poważnym problemem leczniczym w Polsce. Przeżywalność 5-cio letnia w raku pęcherza jest nadal niższa w Polsce w porównaniu do Europy i wynosi 57.6%. Należy przy tym pamiętać, że 70% nowo rozpoznanych raków stanowią raki powierzchowne nie-naciekające pęcherz moczowy. Problemem leczenia tych powierzchownych postaci raka pęcherza moczowego jest ich dobra i precyzyjna diagnostyka w pęcherzu oraz radykalna elektroresekcja podczas zabiegu przezcewkowego usunięcia guza/ów. Również kontrola nawrotów powinna być bardzo dokładna. Metodami, które zwiększają aktualnie wykrywalność guzów pęcherza i zmniejszają ich częstotliwość nawrotów są cystoskopia i elektroresekcja guza z wykorzystaniem dopęcherzowego podawania preparatu Hexvix® i wykonywania tych zabiegów w świetle niebieskim - diagnostyka fotodynamiczna. W badaniach klinicznych przedstawionych przez poszczególnych Autorów uzyskiwano zmniejszenie o 9% nawrotów raka pęcherza z wykorzystaniem cystoskopii z Hexvixem i przedłużenie czasu wystąpienia nawrotów z 9,4 mcy do 16,4 mcy. Randomizowana analiza badania klinicznego z zastosowaniem Hexvixu wykazała zmniejszenie o 10% nawrotów guzów pęcherza po wykonaniu elektroresekcji z zastosowaniem tego preparatu w ciągu 12 mcy obserwacji. W szerokich metaanalizach oraz w europejskich zaleceniach dotyczących raka pęcherza moczowego wykazano, że użycie tego preparatu wyraźnie poprawia przeżycie pacjentów, zmniejsza czas do progresji nowotworu. Diagnostyka fotodynamiczna z zastosowaniem tego preparatu jest rekomendowaną technologią leczniczą szczególnie w przypadkach guzów pęcherza „wysokiego ryzyka", raków „in situ" - CIS" oraz w przypadkach pozytywnej cytologii i braku ognisk nowotworowych w cystoskopii w świetle białym.

Zaproponowane kryteria kwalifikacji leczenia guzów pęcherza moczowego z pomocą podawania preparatu Hexvix w proponowanym projekcie programu leczniczego, są kryteriami obejmującymi wskazania zawarte w zaleceniach europejskich - dotyczące raków wysokiego ryzyka."

- Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Brak argumentów „Przeciw".

- Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

„Jak przedstawiłem wyżej (…). W swojej pracy Malmström wykazał zmniejszenie nawrotów o 44% w grupie w której stosowano Hexvix w porównaniu z grupą pacjentów operowanych w świetle białym. Uzyskał również zmniejszenie liczby elektroresekcji o &5 i zmniejszenie liczby cystektomii o 44%. Ogólne zmniejszenie kosztów finansowych o 34%."

[redacted]

- Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

„Ocena pęcherza w świetle niebieskim z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas elektroresekcji guza pęcherza moczowego w ramach programu lekowego winna być finansowana ze środków publicznych. Skojarzenie pierwszej elektoresekcji i przezcewkowej guza /TURBT/ oraz następnych /tzw reTUR/ z oceną pęcherza fluoroscencyjną w świetle niebieskim zwiększa dokładność wycięcia guzów pierwotnych, zwiększa wykrywalność współistniejących raków śródnabłonkowych/Cisi, poprawia skuteczność leczenia, raków pęcherza wysokiego ryzyka, co powoduje zmniejszenie częstości nawrotów i progresji nowotworu. Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badania oraz metaanalizy wskazują na zmniejszenie częstości nawrotów raków powierzchownych o ponad 10% w ciągu roku. Klasyczna ocena endoskopowa w świetle białym nie wykrywa ok. 50% płaskich zmian nowotworowych w pęcherzu. Fotodynamiczna ocena z HAL pozwala zwiększyć wykrywalność zmian bardzo agresywnego raka Cis o 39%. Chociaż rak Cis towarzyszy tylko w ok 3% pierwotnemu rakowi pęcherza moczowego to jest on wykrywany aż u 50 % chorych z rakiem naciekającym pęcherza. Wykrycie więc odpowiednio wcześnie raka Cis jest istotnym czynnikiem rokowniczym oraz wskazującym na podjęcie bardziej radykalnego leczenia operacyjnego - cystektomii."

- Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

„Nie przedstawiono."

- Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

„Na podstawie własnych doświadczeń klinicznych uważam, że program lekowy leczenia raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas TURBT w znaczny sposób poprawi wyniki leczenia zarówno raka powierzchownego jak i naciekającego pęcherza moczowego w Polsce, które w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej są złe."

- Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

PDD powoduje poprawę w wykrywaniu guzów pęcherza moczowego (u 24,9% chorych wykryto minimum jeden dodatkowy guz Ta/T1 w porównaniu do WL) zarówno dla nowotworów pierwotnych i nawrotowych oraz nowotworów niskiego jak i wysokiego ryzyka . Odsetek nawrotów w okresie do 12 miesięcy był niższy przy zastosowaniu PDD vs. WL (34,5% vs. 45,5%; p = 0.006) zarówno dla nowotworów T1 lub CIS, Ta, raków wysokiego i niskiego ryzyka. (meta analiza Burger M, Eur Urol, 2013)

PDD vs. WL powoduje zwiększenie odsetka wykrycia guzów egzofitycznych o 7-22% i CIS o 25-30% oraz zmniejszenie odsetka pozostawionego guza po TURT o 20%. PDD vs. WL powoduje większy odsetek przeżycia wolnego od wznowy oraz wydłuża okres przeżycia wolnego od wznowy w większości analizowanych badań. (meta analiza Rink M, Eur Urol, 2013) (…)

PDD vs. WL wykonane przed cystektomią radykalną powoduje znamienną statystycznie poprawę w aspekcie przeżycia wolnego od wznowy, przeżycia specyficznego dla nowotworu i całkowitego przeżycia (p = 0.002; p = 0.023; p = 0.037 odpowiednio) (Gakis G. World J Urol, 2015)

(…) zalecenia europejskich ekspertów do stosowania PDD w zależności od sytuacji klinicznych:

Podejrzenie guza pęcherza moczowego – zalecane PDD w pierwszym TURT

Podejrzenie wznowy raka pęcherza moczowego u chorych bez wcześniejszego PDD – zalecane PDD

ReTURT po 4-6 tygodniach – zalecane PDD tylko u chorych bez wcześniejszego PDD; u chorych z podejrzeniem CIS lub z pierwotnym wieloogniskowym guzem lub rakiem wysokiego ryzyka zalecane PDD nawet jeśli wcześniej PDD było już zastosowane.

Minimum 6 tyg. Od zakończenia inicjujących wlewek dopęcherzowych z BCG (autorzy zwracają uwagę na „fałszywie dodatnie" wyniki)

Przy „dodatnim" wyniku cytologii moczu a „ujemnym" wyniku WL (metaanaliza i rekomendacje europejskich ekspertów, Witjes J, Eur Urol, 2014)

(…) zalecenia europejskich ekspertów do stosowania PDD w zależności od sytuacji klinicznych:

Guz pierwotny – zalecane PDD u wszystkich chorych z podejrzeniem guza (poza chorymi z podejrzeniem guza naciekającego błonę mięśniową)

Podejrzenie CIS – zawsze zalecane PDD

Podejrzenie niedoszczętnego TURT – zawsze zalecane PDD

„ujemna" cystoskopia i „dodatnia" cytologia osadu moczu – PDD przydatne w wykryciu nowych guzów (meta analiza i rekomendacje europejskich ekspertów - Rink M, Eur Urol, 2013) (…)

Porównując PDD i WL uzyskano mniejszą liczbę wykonywanych TURT i mniejszą częstości nawrotów co spowodowało zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem chorego z rakiem pęcherza moczowego (1750 Euro dla WL; 420 Euro dla PDD) (Burger M, Eur Urol 2007)

Porównując PDD i WL uzyskano mniejszą liczbę wykonanych TURT i rzadsze nawroty raka co spowodowało przyrost o 0.060 QALY i ograniczenie o 391,00 FUNTÓW kosztów leczenia chorego. (Marteau F, Value in Health, 2013) (…)

- Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

PDD powoduje „fałszywie dodatnie" rozpoznanie do 40% w aspekcie zmiany i w zakresie 10-20% w aspekcie chorego, co może powodować wykonanie nadmiernej ilości biopsji ściany pęcherza. (meta analiza Burger M, Eur Urol, 2013)

Brak jednoznacznych dowodów (poza pracą Gakis G. z 2015r), iż zastosowanie PDD vs. WL wpływa istotnie (redukuje) na odsetek progresji raka pęcherza moczowego; obserwowany jest jedynie trend w aspekcie przewagi PDD. (Geavlete B, BJUInt, 2012; Grossman H, J Urol, 2012).

- Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

PDD powinno być dopuszczone do stosowania ze środków publicznych, gdyż wyraźnie poprawia efektywność wykonywanego TURT – tzn. zwiększa odsetek wykrywanych guzów pęcherza, zmniejsza liczbę wykonywanych TURT, zmniejsza częstości nawrotów nowotworu pęcherza moczowego. W jednej z ostatnich publikacji PDD poprawia parametry przeżycia zarówno ogólnego jak i specyficznego dla nowotworu, jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w przyszłości (informacje z publikacji z 2015 r - Gakis G. World J Urol).

PDD powinno być dopuszczone do stosowania ze środków publicznych, gdyż w ogólnej ocenie kosztów powoduje ich zmniejszenie w porównaniu do WL w aspekcie leczenia raka pęcherza moczowego.

PDD powinno być dopuszczone do stosowania ze środków publicznych, gdyż wykonywanie tylko cystoskopii z HAL (HEXVIX) – procedura 57.35 o nazwie "Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna" jest tylko procedurą diagnostyczną a nie leczniczą i w przypadku stwierdzenia w czasie tej procedury guza pęcherza moczowego, technologia PDD powinna być możliwa do zastosowania w czasie TURT (szczególnie gdy guz pęcherza jest tylko widoczny w PDD a nie w WL). Brak zgody na finansowanie ze środków publicznych TURT z wykorzystaniem HAL jest „niekonsekwencją merytoryczną" odbierającą lekarzowi możliwość usunięcia guza widzialnego tylko w cystoskopii PDD.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

- Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

„Wnioskowana technologia medyczna Hexvix (heksyl aminolewulinianu) jest nowoczesną technologią diagnostyczną, stanowiącą istotny element procesu diagnostyki pacjentów, u których został rozpoznany lub istnieje wysokie prawdopodobieństwo rozpoznania nowotworu pęcherza moczowego.

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u osób w podeszłym wieku. Zachorowalność znacząco wzrasta w 7 i 8 dekadzie życia. W Polsce jest czwartym pod względem częstości zachorowań nowotworem u mężczyzn (5115 zdiagnozowanych przypadków w 2012 roku) i ósmym u kobiet (1474 zdiagnozowane przypadki w 2012 roku). Śmiertelność na skutek nowotworów pęcherza moczowego jest podobna dla obu płci i wynosi nieco powyżej 50% (674 zgony wśród kobiet i 2550 zgonów wśród mężczyzn) (KRN).

Poza standardowo stosowanymi metodami diagnostycznymi, jakimi są: badanie moczu z posiewem oraz USG, dla potwierdzenia rozpoznania nowotworu i oceny jego zaawansowania stosuje się cystoskopię, czyli badanie z wykorzystaniem cystoskopu, które polega głównie na wzrokowej ocenie błony śluzowej wewnątrz pęcherza moczowego. Po ocenie pobierany jest zwykle wycinek do badań histopatologicznych.

Podstawową metodą leczenia pacjentów z rozpoznanym nowotworem pęcherza moczowego jest przezcewkowa, radykalna elektroresekcja guza – TURT, jednak w przypadku odpowiednio wczesnej diagnozy i pod warunkiem, iż guz nie nacieka zbyt głęboko w ściany pęcherza (guzy o charakterze powierzchniowym). Jednak możliwość wykonania zabiegu resekcji guza pęcherza moczowego jest bezpośrednio uzależniona od prawidłowości rozpoznania guza, oceny jego stopnia zaawansowania, w tym: rozmiarów. W 75-85% przypadków, guz zostaje zdiagnozowany w postaci ograniczonej do urotelialnej (Markowski 2012). Przy prawidłowej, wczesnej i odpowiednio czułej diagnozie, około 50- 70% przypadków może być wyleczalna. Do tej pory, najczęściej stosowaną metodą pogłębionej diagnostyki nowotworów pęcherza moczowego jest cystoskopia, czyli badanie z wykorzystaniem cystoskopu, które polega głównie na wzrokowej ocenie błony śluzowej wewnątrz pęcherza moczowego. Po ocenie pobierany jest zwykle wycinek do badań histopatologicznych. Badanie to określane jest jako „złoty standard" diagnostyczny w urologii. Jednak wadą metody cystoskopwej diagnozy jest jej stosunkowo niska czułość – szczególnie dotyczy to guzów o niskim stopniu zaawansowania (Sullivan 2010).

Wnioskowana technologia medyczna - 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.

Badania kliniczne produktu medycznego Hexvix, wykazały, iż zastosowanie tego produktu wraz z metodą PDD (cystoskopii w świetle niebieskim) znacząco poprawia wykrywalność nowotworów pęcherza moczowego, co przekłada się na szybkość podjęcia leczenia (łącznie z resekcją przezcewkową nowotworu, dobrze uwidocznionego po zastosowaniu produktu Hexvix i w świetle niebieskim), a co się z tym wiąże – poprawę wyleczalności nowotworów pęcherza moczowego. Stwierdzono, że w grupie testowej 286 pacjentów, u ponad 16% możliwe było zdiagnozowanie nowotworu pęcherza moczowego tylko dzięki zastosowaniu produktu Hexvix w metodzie cystoskopii w świetle niebieskim. Jednak największą poprawę w wykrywalności zanotowano przy zastosowaniu obu metod: cystoskopii w świetle białym i cystoskopii w świetle niebieskim z wykorzystaniem Hexvix."

- Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

„BRAK"

- Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

„Wyniki badań klinicznych, a także kilkuletnie już praktyczne zastosowanie produktu leczniczego Hexvix, potwierdzają, iż wnioskowana technologia medyczna przyczynia się do zwiększenia wykrywalności nowotworów pęcherza moczowego, w szczególności w początkowym stadium zaawansowania. Prawidłowa diagnoza, przeprowadzona we wczesnej fazie rozwoju choroby nowotworowej, zwiększa szanse pacjenta nie tylko na kilkuletnie przeżycie, ale również, a nawet przede wszystkim – na wyleczenie pacjentów. Pomimo tego, iż najnowsze wyniki badań sugerują, iż wnioskowana technologia ma niższą od spodziewanej efektywność kliniczną, jest to jednak nowa metoda diagnostyczna, stosowana zarówno w krajach Unii Europejskiej, jak i w Stanach Zjednoczonych, przyczyniając się do zwiększenia wykrywalności nowotworów pęcherza moczowego. Przynosi to bezpośrednią korzyść pacjentom – dokładniejsza diagnoza, a następnie skuteczniejsze leczenie, gdyż zastosowanie tej technologii diagnostycznej, pomaga, w połączeniu z metodami cystoskopowymi, w przeprowadzaniu zabiegów resekcji guzów pęcherza moczowego. Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzam, iż wnioskowana technologia medyczna Hexvix powinna być refundowana ze środków publicznych."

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17.03.2015, pismo znak PLA.4600.15.2015.4.JOS, dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

• Hexvix (heksyl aminolewulinianu) 85 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do podawania do pęcherza moczowego, kod EAN: 5909990420223,

w ramach programu lekowego "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)".

Populację docelową zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego stanowią kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

• ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wieloogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,

• zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których: o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub high-grade wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.

• wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm).

Wg zapisów ChPL Hexvix to: „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". „50 ml roztworu preparatu Hexvix o stężeniu 8 mmol/l należy podawać dopęcherzowo przez cewnik. Po opróżnieniu pęcherza, w ciągu około 60 minut należy rozpocząć badanie cystoskopowe w świetle niebieskim. W celu uzyskania optymalnego obrazu zaleca się zbadanie i mapowanie całego pęcherza zarówno w świetle białym jak i niebieskim przed rozpoczęciem każdego zabiegu chirurgicznego.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce standardem jest wykonywanie zabiegu TURBT w świetle białym – jednocześnie jest to jedyne tego typu świadczenie w pełni finansowane ze środków publicznych.

Z tego względu jako komparator dla zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu w ramach analiz HTA jest zabieg TURBT wykonany w standardowych warunkach, tj. w świetle białym.

Skuteczność kliniczna

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 mięśniówki 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 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).

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.

Bezpieczeństwo stosowania

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]).

Wg ChPL „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).”

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na kosztową-efektywność ocenianej technologii - wartość ICUR równą 4 997 zł/QALY oraz cenę progową 5 166 zł. 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 20 155 zł/QALY, a dla RR=0,78 na poziomie 68 038 zł/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

Według wariantu najbardziej prawdopodobnego przedstawionego w BIA wnioskodawcy pozytywna decyzja o objęciu refundacją preparatu Hexvix w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązała ze wzrostem wydatków NFZ w latach 2015-2019 odpowiednio o: 2,78 mln zł, 3,29 mln zł, 3,86 mln zł, 4,36 mln zł i 4,22 mln zł. Wariant maksymalny analizy wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika w zakresie 6,5-5,5 mln zł w kolejnych latach refundacji.

Pomimo pewnych zastrzeżeń, przedstawionych w rozdziale Ograniczenia wg Agencji wyniki analizy wnioskodawcy wydają się wiarygodne. Analitycy AOTMiT przedstawili wyniki uwzględniające bardziej wiarygodną wartość kosztu różniącego TURBT w świetle białym/niebieskim, które nieznacznie różnią się od wyników analizy wnioskodawcy, tj. wskazują na wydatki inkrementalne NFZ od 2,82 mln zł w 2015 r. do 4,28 mln zł w roku 2019. Dodatkowo obliczono wariant maksymalny – wielokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano parametry testowane w jednokieunowej analizie wrażliwości wnioskodawcy. Jej wyniki wskazują na wzrost wydatków NFZ od 7,09 mln zł w 2015 r. do 6,19 mln zł w roku 2019 w stosunku do wydatków ponoszonych obecnie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych wśród uwag złożonych do projektu programu lekowego zgłasza wątpliwości, co do umieszczenia wśród kryteriów włączenia do programu wcześniejszego zdiagnozowania u pacjenta wieloogniskowego (≥3 ognisk) raka pęcherza moczowego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dwóch instytucji – francuską rekomendację HAS 2012 i brytyjską rekomendację NICE 2015. HAS rekomenduje finasowanie preparatu Hexvix, wskazując że wg badan RCT jego stosowanie wiąże się z większą wykrywalnością guzów i z mniejszym odsetkiem nawrotów choroby. NICE rekomenduje stosowanie u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego procedury TURBT w świetle białym uzupełnionej o diagnozę fotodynamiczną (PDD). Wg NICE poprawa dokładności diagnostycznej cytoskopii dzięki zastosowaniu PDD, może w efekcie dać mniejszą liczbę nawrotów choroby, przez co zmniejszy się liczba zabiegów TURBT. Poprawa czułości ma większe znaczenie dla pacjenta niż możliwość otrzymania wyników fałszywie pozytywnych. Stosowanie PDD będzie kosztowo-efektywne w dłuższym horyzoncie czasowym. W rekomendacji NICE jako dowody naukowe dotyczące skuteczności PDD przedstawiono wyniki badań, w których stosowano heksyl aminolewulinianu, co pozwala wnioskować, że jest on rekomendowany przez NICE.

13. Źródła

Analiza kosztowa, HTA Consulting 2013	Analiza kosztowa, HTA Consulting 2013 - [redacted]. Rachunek kosztów procedury cystoskopii oraz przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w świetle niebieskim, wersja 1.50, Kraków 2013
Babjuk 2013	Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, i in. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology, 2013
Borkowska 2013	Borkowska EM, Jędrzejczyk A, Marks P, i in. EORTC risk tables - their usefulness in the assessment of recurrence and progression risk in non-muscle-invasive bladder cancer in Polish patients. Central European Journal of Urology. 2013; 66(1):14–20.
Blanco 2010	Blanco S, Raber M, Leone BE, i in. Early detection of urothelial premalignant lesions using hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in high risk patients. *J Transl.Med*. 2010; 8(1479-5876 (Electronic)):122.
Burger 2012	Burger M, Stenzl A, Mynderse L, i in. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e957–e957a.
Burger 2013	Burger M, Grossman HB, Droller M, i in. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *European urology*. 2013; 64(5):846–854.
Cauberg 2011	Cauberg ECC, Mamoulakis C, de la Rosette JJMCH, i in. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. World Journal of Urology. 2011; 29(4):503–509.
Charbit 2014	Charbit D, Arnoux V, Gobet F, i in. [Usefulness of endoscopic evaluation with fluorescence after endovesical BCG in the management of non-invasive bladder tumors]. *Progrès En Urologie: Journal De l'Association Française D'urologie Et De La Société Française D'urologie*. 2014; 24(9):551–555.
Colombo 2007	Colombo R, Naspro R, Bellinzoni P, i in. Photodynamic diagnosis for follow-up of carcinoma in situ of the bladder. *Ther Clin Risk Manag.*. 2007; 3(1176-6336 (Print)):1003–1007.
Dragoescu 2011	Dragoescu O, Tomescu P, -Pănuş, i in. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Romanian journal of morphology and embryology.= Revue roumaine.de morphologie.et embryologie.*. 2011; 52:123–127.
FDA Med Rev 2009 Cysview	Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022555orig1s000 Medical Review. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022555Orig1s000MedR.pdf
FDA ODAC 2009 Hexvix	Oncology Drugs Advisory Committee. Briefing Package Photocure ASA HexvixR. FDA http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM193933.pdf+&hl=pl&gl=pl&pid=bl&srcid=ADGEESgw959S0NxD6e_6nO9e6gQZncJ-3mHoen9KVrOREHJEGPL8dzK5oitC3ANRaqiIMNMrfSSZTrtVAjWEKDdqU9lDGQkhgsKQdWzOLdHUHjLVXyJjuj76hJyiajMuhFNrvglpOnZ&sig=AHIEtbRdkPVBdYayLEHpYW8KXgFC63oAig.
FDA presentation 2009 Hexvix	Oncology Drugs Advisory Committee. HEXVIX (hexaminolevulinate as hydrochloride) Kit Core Presentation. FDA http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM195685.pdf.
Ferre 2013	Ferré A, Cordonnier C, Demailly M, i in. [Bladder tumor targeting by Hexvix(®) fluorescence: 4 years results after prospective monocentric evaluation]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2013; 23(3):195–202.
Fradet 2007	Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, i in. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*. 2007; 178(0022-5347 (Print)):68–73.
Garfield 2013	Garfield SS, Gavaghan MB, Armstrong SO, i in. The cost-effectiveness of blue light cystoscopy in bladder cancer detection: United States projections based on clinical data showing 4.5 years of follow up after a single hexaminolevulinate hydrochloride instillation. The Canadian Journal of Urology. 2013; 20(2):6682–6689

Gan 2014a	Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolevulinate (HEXVIX R) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *The Journal of Urology*. 2014; 191:4S.
Gan 2014b	Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. 1000 Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolevulinate (HEXVIX R) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *European Urology Supplements*. 2014; 13(1):e1000.
Gan 2014c	Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolevulinate (HEXVIX) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU International. Conference: Annual Meeting of the British Association of Urological Surgeons 2014 Liverpool*. 2014; (113):8–9.
Geavlete 2008	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hexvix blue light fluorescence cystoscopy--a promising approach in diagnosis of superficial bladder tumors. *J Med Life*. 2008; 1(1844-122X (Print)):355–362.
Geavlete 2009	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hal fluorescence cystoscopy and turb: A better chance for patients with non-muscle invasive bladder tumors?. *Journal of Endourology*. 2009; 23:A62.
Geavlete 2009	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL fluorescence cystoscopy and TURB one year of Romanian experience. *J Med Life*. 2009; 2(1844-122X (Print)):185–190.
Geavlete 2009	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL blue light fluorescence TURB: The nullbetter choicenull in nonmuscle invasive bladder cancer?. *Urology*. 2009; 74(4):S168.
Geavlete 2009	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL blue light fluorescence cystoscopy: One year evaluation. *Urology*. 2009; 74(4):S299.
Geavlete 2009	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and transurethral resection of the bladder in noninvasive bladder tumors. *Journal of Endourology*. 2009; 23(6):977–981.
Geavlete 2010a	Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. HAL blue light cystoscopy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer - RE-turbt recurrence rates in a prospective, randomized study. *Journal of Endourology*. 2010; 4:A125.
Geavlete 2010b	Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology*. 2010; 76(1527-9995 (Electronic)):664–669.
Geavlete 2010c	Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. Reply. *Urology*. 2010; 76(3):670.
Geavlete 2010d	Geavlete P, Geavlete B, Jecu M, i in. High-risk non-muscle invasive bladder cancer – “The real deal” for blue light cystoscopy and TURBT?. *BJU international*. 2010; 106:6.
Geavlete 2011a	Geavlete B, Multescu R, Jecu J, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after HAL fluorescence cystoscopy — does blue light really make a difference in the long run?. *Eur Urol Suppl*. 2011; 10(2):180.
Geavlete 2011b	Geavlete B, Multescu R, Jecu M, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after hal fluorescence cystoscopy: A prospective, randomized, long term comparison to the standard approach. *Journal of Endourology*. 2011; 25:A288–A289.
Geavlete 2011c	Geavlete B, Multescu R, Jecu M, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after HAL fluorescence cystoscopy: Does blue light really make a difference in the long run?. *Urology*. 2011; 78(3):S16–S17.
Geavlete 2012a	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with nonmuscle- invasive bladder cancer (NMIBC)?. *BJU Int.*. 2012; 109(1464-410X (Electronic)):549–556.
Geavlete 2012b	Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. A prospective, randomized comparison between the hexaminolevulinate blue light and the standard white light cystoscopy concerning the long term recurrence rates in non-muscle invasive bladder cancer cases. *Journal of Urology*. 2012; 187(4):e511–e512.

Geavlete 2012c	Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. A prospective, randomized comparison between the hexaminolevulinate blue light and the standard white light cystoscopy concerning the long term recurrence rates in nonmuscle invasive bladder cancer cases. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e955–e955a.
Geavlete 2012d	Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. Hexaminolevulinate fluorescence versus standard white light cystoscopy(plus or minus)does blue light really make a difference in the long run?. *Journal of Endourology*. 2012; 26:A92.
Geavlete 2013a	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence ratesa prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e523.
Geavlete 2013b	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence ratesa prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *Journal of Endourology*. 2013; 27:A147.
Geavlete 2013c	Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence rates - A prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *European Urology, Supplements*. 2013; 12(4):e1227.
Gkritsios 2014	Gkritsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, i in. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of nonmuscle- invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *International Urology and Nephrology*. 2014; 46(5):927–933.
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2010; 120 (7-8):276–281
Grossman 2007	Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, i in. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2007; 178(0022-5347 (Print)):62–67.
Grossman 2009	Grossman HB, Mynderse L, Stenzl A, i in. Hexaminolevulinate new data: Results from the recurrence study. *Urology*. 2009; 74(4):S20–S21.
Grossman 2012	Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, i in. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2012; 188(1527-3792 (Electronic)):58–62.
Grossman 2012	Grossman HB, Stenzl A, Mynderse L, i in. Long-term clinical benefit of hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *Journal of Urology*. 2012; 187(4):e673–e674.
Hendricksen 2006	Hendricksen K, Moonen PM, der Heijden AG, i in. False-positive lesions detected by fluorescence cystoscopy: any association with p53 and p16 expression?. *World J Urol*. 2006; 24(0724-4983 (Print)):597–601.
Hermann 2011	Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, i in. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized twocentre study. *BJU Int.*. 2011; 108(1464-410X (Electronic):E297–E303.
Horstmann 2014	Horstmann M, Banek S, Gakis G, i in. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study. *SpringerPlus*. 2014; 3(1):24.
Jichlinski 2003	Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, i in. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol*. 2003; 170(0022-5347 (Print)):226–229.
Jocham 2005	Jocham D, Witjes F, Wagner S, i in. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol*. 2005; 174(0022-5347 (Print)):862–866.
Karaolides 2012	Karaolides T, Skolarikos A, Bourdoumis A, i in. Hexaminolevulinate-induced Fluorescence versus White Light During Transurethral Resection of Noninvasive Bladder Tumor: Does It Reduce Recurrences?. *Urology*. 2012; 80(1527-9995 (Electronic)):354–360.
Karl 2011	Karl A, Eisenhut C, Grossman B, i in. Histopathological evaluation of bladder cancer is reliable even on an intercontinental scale: Comparison of local and centrally reviewed histopathology for a multicenter intercontinental trial. *Journal of Urology*. 2011; 185(4):e757.

Kraśniewski 2007	Kraśniewski D, Pypno W, Husiatyński W, i in. The value of the early transurethral re-resection of bladder tumor (reTURbt) in the treatment of the medium risk group of superficial bladder cancer. Postępy Nauk Medycznych, 2007
Krzakowski 2006	Krzakowski M, Bała M. Onkologia kliniczna. T. 1 T. 1. Warszawa 2006.
Kulkarni 2007	Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, i in. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. PLoS medicine. 2007; 4(9):e284
Kularni 2009	Kulkarni GS, Alibhai SMH, Finelli A, i in. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. Cancer. 2009; 115(23):5450–5459.
Lapini 2012	Lapini A, Minervini A, Masala A, i in. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix(registered trademark)) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surgical Endoscopy*. 2012;1–8.
Lee 2005	Lee JS, Lee SY, Kim WJ, i in. Efficacy and safety of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer. *Korean journal of urology*. 2012; 53(12):821–825.
Loidl 2009	Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, i in. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance?. *Eur Urol*. 2005; 47(0302-2838 (Print)):323–326.
Marteau 2013	Marteau F, Kornowski A, Bennison C, i in. Cost-Effectiveness of the Optical Imaging Agent Hexaminolevulinate for Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Value in Health. 2013; 16(7):A408–A409
Malmstrom 2009	Malmström P-U, Hedelin H, Thomas YK, i in. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinate: analysis of health economic impact in Sweden. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 2009; 43(3):192–198.
Millán-Rodríguez 2000	Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, i in. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. The Journal of Urology. 2000; 164(3 Pt 1):680–684.
Mostafid 2009	Mostafid H, Bunce C. Improved detection and reduced early recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer using hexaminolaevulinate fluorescence cystoscopy: results of a multicentre prospective randomized study (PC B305). *BJU Int.*. 2009; 104(1464-410X (Electronic)):889–890.
Mowatt 2010	Mowatt G, Zhu S, Kilonza M. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technology Assessment NIHR HTA programme http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1404.pdf
Mowatt 2010	Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, i in. Systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2010; 14(4):1–331, iii–iv.
Mynderse 2009	Mynderse L, Stenzl A, Denzinger S, i in. Hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer lesions and reduces early recurrences. *Journal of Urology*. 2009; 181(4):689.
Naselli 2012	Naselli A, Introini C, Timossi L, i in. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. European Urology. 2012; 61(5):908–913
NCT00412971 (Herman 2011)	Raport ClinicalTrials do badania Hermann 2011 (NCT00412971). A Randomized, Comparative Study of Hexvix Fluorescence Cystoscopy and Standard Cystoscopy in Patients With Non-invasive Bladder Cancer. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412971?term=NCT00412971&rank=1
Neuzillet 2014	Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, i in. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urologic Oncology*. 2014;
O'Brien 2011a	O'Brien TS, Chatterton K, Ray ER, i in. A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinate (Hexvix) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical mitomycin (MMC) versus conventional white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(2):150.

O'Brien 2011b	O'Brien T, Chatterton K, Ray E, i in. A prospective randomised trial of hexylaminolevulinate (HAL) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical mitomycinc (MMC) versus white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *Journal of Urology*. 2011; 185(4):e661.
O'Brien 2013	O'Brien T, Ray E, Chatterton K, i in. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamicassisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International*. 2013; 112(8):1096–1104.
Osaghae 2014	Osaghae SO, Turner DTL. Photodynamic diagnosis of bladder cancer: Initial experience of a single UK centre. African Journal of Urology. 2014; 20(3):123–129.
Palou 2014	Palou J., Hernandez C., Solsona E., Abascal R., Burgues J., Rioja C., Cabrera J.A., Gutierrez C., Rodrıguez O., Iborra I., Herranz F., Abascal J.M., Conde G., Oliva J., Effectiveness of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the diagnosis of non-muscleinvasive bladder cancer in daily clinical practice: a Spanish multicentre observational study, BJU International 2014
Palou 2015	Palou J et al. Effectiveness of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer in daily clinical practice: a Spanish multicentre observational study. BJU International, Article first published online: 25 MAR 2015
Raport ClinicalTrials	Raport ClinicalTrials do badania Stenzl 2010 (NCT01166230). Longer-term Recurrence Rates in Patients With Bladder Cancer After Hexvix (Cysview) Fluorescence Cystoscopy/TURB. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166230?term=NCT01166230&rank=1.
Raport ClinicalTrials	Raport ClinicalTrials do badania Stenzl 2010 (NCT00233402). Study to Improve Detection and Early Recurrence Rate in Bladder Cancer Patients Using Hexvix Fluorescence Cystoscopy. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00233402?sect=X98764015#evnt.
Ray 2009	Ray ER, Chatterton K, Khan MS, i in. Hexylaminolaevulinate «blue light» fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int.*. 2009; 103(1464-410X (Electronic)):1363–1367.
Ray 2009	Ray ER, Chatterton K, Thomas K, i in. Hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol.*. 2009; 23(1557-900X (Electronic)):983–988.
Ray 2010	Ray ER, Chatterton K, Khan MS, i in. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int.*. 2010; 105(1464-410X (Electronic)):789–794.
Ray 2011	Ray E, Chatterton K, Wilby D, i in. A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinate (HAL) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical MitomycinC (MMC) versus white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *BJU international*. 2011; 108:8.
Saint 2010	Saint F, Elalouf V, Spie R, i in. [Prospective monocentric evaluation of bladder tumor targeting by Hexvix(R) fluorescence: preliminary results]. *Prog.Urol*. 2010; 20(1166-7087 (Print)):644–650.
Schmidbauer 2004	Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, i in. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2004; 171(0022-5347 (Print)):135–138.
Schmidbauer 2009	Schmidbauer J, Remzi M, Klatte T, i in. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2009; 56(1873-7560 (Electronic)):914–919.
Schumacher 2010	Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, i in. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. European Urology. 2010; 57(2):293–299
Skolarikos 2012	Skolarikos A, Karaloides T, Bourdoumis A. Hexaminolevulinate induced fluorescence versus white light during transurethal resection on non-invasive bladder tumor does it reduce recurrences?. 2012;A88.
Skrzypczyk 2012	Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. Postępy Nauk Medycznych. 2012; (4):311–319
Stenzl 2009	Stenzl AS, Roessler WR, Fradet YF, i in. Hexvix(registered trademark) fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: A multicentre, prospective, randomized study. *European Urology, Supplements*. 2009; 8(4):373.

Stenzl 2010	Stenzl A, Burger M, Fradet Y, i in. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010; 184(1527-3792 (Electronic)):1907–1913.
Stenzl 2010	Stenzl A. Photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic treatment (PRT) in bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2010; 17:A106.
Thompson 2006	Thompson GJ. Hexvix fluorescence cystoscopy for superficial bladder cancer diagnosis: analysis of budget impact on the Swedish health service. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (30.9.2014)
Wood 2014	Wood DP. Re: Prospective Randomized Trial of Hexylaminolevulinate Photodynamic-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) plus Single-Shot Intravesical Mitomycin C vs Conventional White-Light TURBT plus Mitomycin C in Newly Presenting Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *The Journal of Urology*. 2014; 192(3):723.
Witjes 2005	Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinate based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur Urol*. 2005; 47(0302-2838 (Print)):319–322.
Wytyczne EAU 2015	Babjuk M., Bohle A., Burger M., Comperat E., Kaasinen E., Palou J., Roupret M., van Rhijn B.W.G., Shariat S., Sylvester R., Zigeuner R.; Guidelines on non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS); European Association of Urology, 2015
Życzynski 2006	Zyczynski T. Hexvix fluorescence cystoscopy for non-invasive bladder cancer management: an economic model of the impact on German healthcare costs. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (30.9.2014).
Zarządzenie Prezesa NFZ 23/2014/DSOZ	23/2014/DSOZ - Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013/DSOZ	82/2013/DSOZ - Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, październik 2014 r.

Zal. 2. Analiza kliniczna – Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting, Wersja 2.00, Kraków, październik 2014 r.

Zal. 3. Analiza ekonomiczna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r. (aktualizacja kwiecień 2014 r.)

Zal. 4. Analiza wpływu na budżet - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, listopad 2014 r. (aktualizacja kwiecień 2014 r.)

Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna - Heksyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego. [redacted] HTA Consulting., Wersja 1.00, Kraków, kwiecień 2015 r