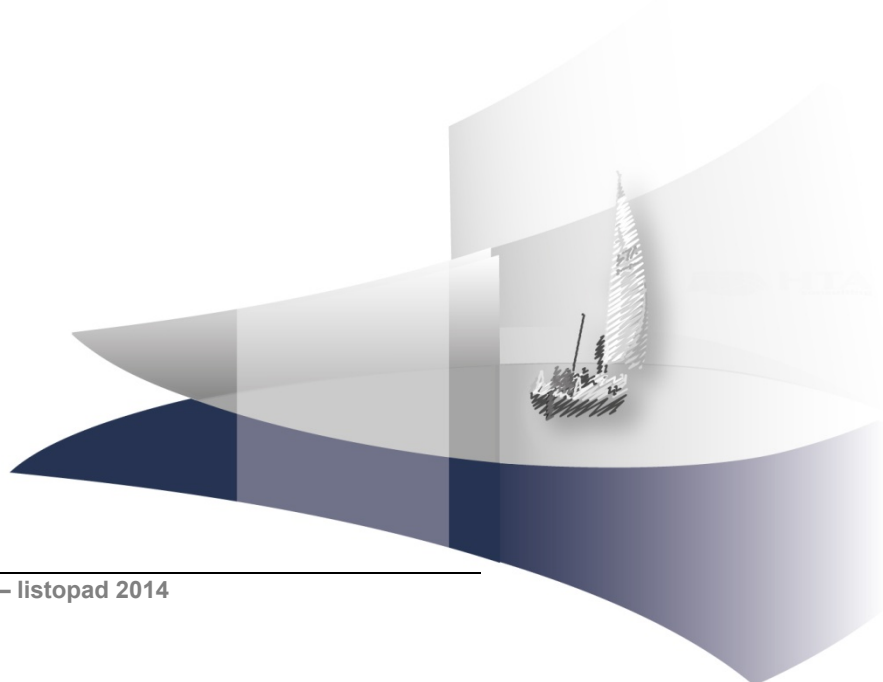


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **HEXYL AMINOLEWULINIANU (HEXVIX®) W ZABIEGU PRZECZEWKOWEJ ELEKTRORESEKCJI GUZA PĘCHERZA MOCZOWEGO**

Wersja 1.00



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: listopad 2014

Ostatnia aktualizacja (minimalne wymagania): kwiecień 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] Analiza danych, metodyka, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] Analiza danych, metodyka, opracowanie tekstu analizy

Przy opracowaniu niniejszej analizy korzystano z opinii eksperta klinicznego [REDACTED].  
Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Ipsen Poland Sp. z o.o.**

Al. Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]  
[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>6</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy.....	8
1.2. Problem zdrowotny .....	8
1.3. Stan aktualny .....	12
1.3.1. Status refundacyjny .....	12
1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	13
1.4. Interwencja oceniana .....	14
1.5. Założenia analizy .....	15
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE.....</b>	<b>19</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	19
2.2. Forma analizy.....	20
2.3. Perspektywa analizy .....	20
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	20
2.5. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego.....	21
2.6. Populacja ogólna.....	21
2.7. Populacja, u której preparat Hexvix jest obecnie stosowany.....	22
2.8. Populacja docelowa .....	22
2.8.1. Zapadalność na raka pęcherza moczowego w Polsce.....	23
2.8.2. Odsetek osób z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego.....	24
2.8.3. Odsetek osób z wieloogniskowym NMIBC.....	25
2.8.4. Populacja kwalifikująca się do re-TURBT .....	26
2.8.5. Podsumowanie .....	28
2.9. Rozpowszechnienie preparatu Hexvix w populacji docelowej.....	29
2.10. Zużycie zasobów.....	30
2.10.1. Leczenie nawrotów i progresji.....	31
2.10.2. Postępowanie związane z przeprowadzeniem TURBT .....	35
2.10.3. Obserwacja po leczeniu .....	36
2.11. Koszty.....	39
2.11.1. Cena preparatu Hexvix i grupa limitowa.....	39
2.11.2. Koszt procedur medycznych .....	40

2.12. Analiza wrażliwości .....	46
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>47</b>
3.1. Populacja docelowa .....	47
3.1.1. Scenariusz aktualny .....	47
3.1.2. Scenariusz prognozowany .....	47
3.2. Scenariusz aktualny .....	48
3.3. Scenariusz prognozowany .....	49
3.4. Wydatki inkrementalne .....	50
3.5. Podsumowanie .....	50
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>52</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	52
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	52
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>55</b>
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>56</b>
<b>7. DYSKUSJA .....</b>	<b>57</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>60</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>61</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>63</b>
10.1. Spis tabel .....	63
10.2. Spis wykresów .....	64
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA .....</b>	<b>65</b>
<b>12. ANEKS .....</b>	<b>67</b>
12.1. Analiza wrażliwości .....	67
12.1.1. Podsumowanie .....	68
12.2. Populacja docelowa .....	69
12.2.1. Źródła danych .....	69
12.2.2. Analiza danych.....	71
12.3. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań analizy .....	73

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>BCG</b>	Szczepionka do immunoterapii <i>fac. Bacillus Calmette-Guerin</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	Zmiana nowotworowa, określana jako rak w miejscu powstania; w klasyfikacji TNM odpowiada zmianom nowotworowym Tis <i>fac. carcinoma in situ</i>
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NMIBC</b>	Nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego <i>Non Muscle Invasive Bladder Cancer</i>
<b>PDD</b>	Procedura fotodynamiczna <i>Photodynamic procedure</i>
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RPM</b>	Rak Pęcherza Moczowego
<b>TURBT</b>	Przezcewkowa Resekcja Guza Pęcherza Moczowego <i>Transurethral Resection of the Bladder Tumor</i>
<b>WLD</b>	Diagnostyka w świetle białym <i>White light diagnosis</i>

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) w zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej nienaciekającego raka pęcherza moczowego uzupełniającej standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w populacji docelowej, którą zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego będą stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) mięśniówki, wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani 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 wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana  $\geq$ 3 cm).

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Uwzględniono pięcioletni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2015 roku. W analizie założono, że Hexvix będzie finansowany w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza”.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów), dane dotyczące sposobu postępowania z pacjentami oraz dane z publikacji dotyczące udziału nowotworów nienaciekających, ich charakterystyki tj. liczby zmian, stopnia złośliwości oraz stopnia zaawansowania.

W analizie uwzględniono koszty zabiegu TURBT, opieki po zabiegu, koszty monitorowania, koszty nawrotów oraz koszty progresji. W scenariuszu aktualnym założono, że udziały preparatu Hexvix w zabiegu TURBT oraz zabiegu re-TURBT będą zerowe. W scenariuszu prognozowanym założono, że udziały stosowania preparatu Hexvix w populacji docelowej w zabiegu TURBT oraz re-TURBT przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu prognozowanym i aktualnym.

## ■ Wyniki

### *Populacja*

Zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i prognozowanym wielkość populacji docelowej w roku 2015 wynosi 3637 pacjentów i rośnie do 3941 w roku 2019.

### *Scenariusz aktualny*

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego technologii medycznych, całkowite wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem osób z populacji docelowej wynoszą 24,22 mln zł w 2015 roku i wzrastają do 34,30 mln zł w 2019 roku.

### *Scenariusz prognozowany*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych całkowite wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem osób z populacji docelowej wynoszą [REDAKTOWANE] w roku 2015 i wzrosną do około [REDAKTOWANE] w 2019 roku, w tym wydatki ponoszone na preparat wynoszą [REDAKTOWANE] w 2015 roku do [REDAKTOWANE] w 2019 roku.

### *Wydatki inkrementalne*

Prognozowany wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych wyniesie około [REDAKTOWANE] w 2015 roku do [REDAKTOWANE] w 2019 roku. Prognozowany procentowy wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym w porównaniu do scenariusza aktualnego wyniesie od 12% do 14% w analizowanym horyzoncie czasowym.

## ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie raka pęcherza moczowego w populacji docelowej od około [REDAKTOWANE] w roku 2015 do około [REDAKTOWANE] w roku 2019. Jednocześnie finansowanie Hexvix w populacji docelowej pozwoli na dokładniejsze wykrywanie zmian nowotworowych oraz zmniejszenie liczby nawrotów, co również potwierdzają wyniki analizy – koszty inkrementalne w kategorii nawrotów są ujemne. Dodatkowo w analizie klinicznej wykazano, że TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Zastosowanie PDD zamiast WLD w trakcie zabiegu TURBT w sposób istotny statystycznie redukowało ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Stąd należy przypuszczać, że przyczyni się to do znacznego polepszenia jakości życia pacjentów.

# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) w zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej nienaciekającego raka pęcherza moczowego uzupełniającej standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w populacji docelowej, którą zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego będą stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) mięśniówki, wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani 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 wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana  $\geq$ 3 cm).

## 1.2. Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (*urotelium*), wyściełającego błonę śluzową pęcherza moczowego. [1, 2]

Organ ten ma charakterystyczną trójwarstwową budowę, ściśle związaną z pełnioną funkcją. W skład ściany pęcherza moczowego wchodzi:

- błona śluzowa pokryta nabłonkiem przejściowym (urotelialnym),
- błona mięśniowa, utworzona przez warstwę tkanki mięśniowej, która kurcząc się, wymusza opróżnienie pęcherza moczowego przez cewkę moczową,
- błona zewnętrzna tworzona przez warstwę tkanki tłuszczowej; oddzielająca pęcherz od innych pobliskich narządów. [1, 3, 4]

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem złośliwym, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego. [1, 3] 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 ( $\geq$ T2).



Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. W 2012 roku zajmował on 5. miejsce pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów w Europie.

Etiologia raka pęcherza nie została jeszcze w pełni poznana, jednakże do chwili obecnej zidentyfikowano kilka 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.

**Tabela 1.**  
**Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [5–8]**

Czynniki sprzyjające zachorowaniu na RPM	
<b>Ekspozycja na karcinogeny</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie tytoniu</li> <li>• Praca zawodowa związana z narażeniem na następujące substancje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-naftylamina (robotnicy zakładów tekstylnych)</li> <li>○ 4-aminobifenyl (farbiarze)</li> <li>○ benzydyna (robotnicy przemysłu gumowego)</li> <li>○ chlornafazyna (garbarze)</li> <li>○ 4-chloro-0-toluidyna, 0-toluidyna (malarze)</li> <li>○ 4,4'-metyleno-bis-(2-chloroanilina) (kierowcy ciężarówek)</li> <li>○ metylenodianilina (operatorzy wiertarek)</li> <li>○ barwniki azowe (pochodne benzydyny)</li> <li>○ fenacetyna (pracownicy rafinerii)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Przebyte choroby i wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przebyte choroby i infekcje               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Porażenie poprzeczne</li> <li>○ Obecność kamieni w drogach moczowych</li> <li>○ Przewlekłe lub nawracające stany zapalne pęcherza moczowego</li> <li>○ Zakażenie HPV</li> <li>○ Zakażenie <i>Schistosoma hematobium</i></li> </ul> </li> <li>• Wcześniejsze leczenie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stosowanie fenacetyny lub cyklofosfamidu</li> <li>○ Radioterapia</li> </ul> </li> </ul>
<b>Czynniki genetyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutacje genów p53, Rb1 i FGFR</li> <li>• Pokrewieństwo I-stopnia z osobą chorą</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płeć męska</li> <li>• Wiek <math>\geq 85</math> lat</li> <li>• Rasa biała</li> <li>• Wcześniej przebyta menopauza</li> <li>• Nawyki żywieniowe (spożywanie dużych ilości soi, kawy, sztucznych środków słodzących)</li> </ul>

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. [9]

Stratyfikacja stopni złośliwości w opracowanych systemach nie jest równocenna. Podział stopni złośliwości wg obu systemów przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**

**Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku [9]**

PUNLMP	Niska złośliwość		Wysoka złośliwość	WHO/ISUP 2004
G1	G2	G3		WHO 1973

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) (Tabela 2).[10] W poszczególnych kategoriach wyróżniono odpowiednie subkategorie, których wzajemna korelacja umożliwia zaklasyfikowanie guza do odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego . [10]

**Tabela 2.**

**Klasyfikacja TNM z 2010 roku [6, 9]**

Kategoria	Charakterystyka
<b>T – Guz pierwotny</b>	
<b>TX</b>	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
<b>Ta</b>	Nieinwazyjny rak brodawkowaty
<b>Tis</b>	<i>Carcinoma in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
<b>T1</b>	Guzy nacieka podnabłonkową tkankę łączną
<b>T2</b>	Guzy nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guzy nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)
T2b	Guzy nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnątrzna połowa grubości)
<b>T3</b>	Guzy nacieka tkanki okołopęcherzowe

Kategoria	Charakterystyka
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
<b>T4</b>	Guz nacieka $\geq 1$ z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
<b>N – Regionalne węzły chłonne</b>	
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
<b>N2</b>	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzuszne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
<b>N3</b>	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
<b>M – Przerzuty odległe</b>	
<b>M0</b>	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
<b>M1</b>	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

a) Termin „regionalne” obejmuje węzły chłonne zarówno pierwotne, jak i wtórne. Za odległe uważane są wszystkie węzły chłonne zlokalizowane powyżej rozwidlenia aorty.

System TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki ( $T \leq 1$ ) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza ( $T \geq 2$ ) (Tabela 2). Zmiany nowotworowe o stopniach zaawansowania Ta i T1, ze względu na sposób leczenia (Przezcewkowa Resekcja Guza Pęcherza Moczowego, 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 ( $T \geq 1$ ).

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 wielogniskowych, którym towarzyszy zajęcie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej. [9] 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 diagnostyki fotodynamicznej.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [11].

## 1.3. Stan aktualny

### 1.3.1. Status refundacyjny

W chwili obecnej preparat Hexvix finansowany jest w lecznictwie szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu leczenia szpitalnego odbywa się na zasadach określonych w przepisach ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [12] oraz przepisów wydanych na jej podstawie. W szczególności zakres świadczeń finansowanych określa rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego [13], określający ich wykaz i warunki realizacji. Zgodnie z załącznikiem nr 1 do ww. rozporządzenia, świadczenia scharakteryzowane procedurami medycznymi (sklasyfikowane wg ICD-9) obejmują m.in. 57.35 przezcewkową diagnostykę fotodynamiczną (PDD) oraz 57.421 uretrocystoskopię i elektroresekcję guza (TURBT).

Od 1 stycznia 2014 roku (na mocy zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 roku) procedura 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) może być rozliczana w ramach grupy JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym [14], wycenianej na 52 punkty NFZ, czyli 2704 zł. Przed 2014 rokiem procedura ta rozliczana była w ramach grupy JGP L30 – Małe zabiegi na pęcherzu moczowym [15], dla której wycenę przyjęto na poziomie 20 punktów NFZ, czyli 1040 zł. Zarówno dla grupy L26 jak też L30 nie określono w zarządzeniu liczby dni pobytu finansowanych grupą. Na podstawie zapisów zarządzenia można wnioskować, że możliwe jest finansowanie zabiegu PDD jako procedury czysto diagnostycznej.

W związku z wpisaniem procedury 57.35 Przezcewkowa diagnostyka fotodynamiczna (PDD) do katalogu świadczeń rozliczanych w ramach grupy JGP L26 – Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym pojawia się kwestia rozliczenia tego zabiegu w czasie trwania procedury TURBT. Obecnie w ramach grupy JGP L26 rozliczane są m.in. procedury:

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

Nie ma przeciwwskazań do wykonania więcej niż jednej procedury w ramach hospitalizacji rozliczanej poszczególną grupą JGP (o ile są spełnione przesłanki ustawowe i odbywa się to zgodnie z zasadami regulowanymi w aktach wykonawczych – w szczególności przez świadczeniodawcę, który zawarł

właściwą umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia oraz spełnia wszystkie wymagania), należy jednak mieć na uwadze, iż NFZ nie przekaże świadczeniodawcy dodatkowych środków finansowych, a jedynie wartość grupy JGP, w ramach której rozliczana jest hospitalizacja pacjenta. W ramach jednej hospitalizacji pacjenta rozliczanej grupą JGP L26 może zostać wykonana procedura TURBT z wykorzystaniem efektu fotodynamicznego podczas jednej procedury zabiegowej i wówczas sprawozdawany powinien być zabieg TURBT. W przypadku wykonania procedury TURBT i PDD w ramach osobnych procedur zabiegowych (w różnych dniach trwania hospitalizacji pacjenta) sprawozdawane powinny być obie procedury.

### 1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej oszacowano analogicznie do oszacowania wydatków w scenariuszu aktualnym. Poniżej przedstawiono oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika w 2014 roku (Tabela 3). Oszacowanie dla lat 2015-2019 przedstawiono w rozdziale poświęconym wynikom analizy (rozdz. 3.2).

**Tabela 3.**  
Oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika w 2014 roku

Kategoria kosztowa	Koszt w 2014 roku
<b>TURBT</b>	<b>14 438 203</b>
Hexvix + dodatkowy koszt podania	0
Hexvix	0
Dodatkowy koszt podania	0
TURBT WLD	9 726 579
re-TURBT WLD	4 711 625
<b>Opieka pooperacyjna</b>	<b>4 063 333</b>
<b>Monitorowanie</b>	<b>2 472 594</b>
<b>Nawroty</b>	<b>2 894 196</b>
TURBT	2 130 420
Opieka	763 776
<b>Progresja</b>	<b>145 734</b>
TURBT	22 210
Tomografia komputerowa	2 705
Chemioterapia neoadjuwantowa	11 287
Cystektomia	97 382
Opieka paliatywna	12 150
<b>Razem</b>	<b>24 014 060</b>

## 1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty diagnostyczne, kod ATC: V04CX [16]

**Mechanizm działania:** Hexyl aminolewulinianu (HAL) to ester kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) charakteryzujący się zwiększoną biodostępnością w porównaniu ze związkami wyjściowymi (ALA). [17] Dopęcherzowe podanie HAL prowadzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych występujących w ścianie pęcherza. Wewnątrzkomórkowe porfiryny to związki fotoaktywne, które posiadają zdolność fluorescencji. Wzbudzenie tych związków światłem o odpowiedniej długości prowadzi do emisji światła czerwonego przez zmiany przednowotworowe i zmiany o charakterze złośliwym, podczas gdy tkanka prawidłowa emituje światło niebieskie. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z toczącym się stanem zapalnym, podrażnieniami powstałymi w czasie zabiegu, bliznami (w tym – po wcześniej przeprowadzonych biopsjach). [16, 18]

**Wskazania do stosowania:** Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, u pacjentów rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem raka pęcherza moczowego. [16]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Produkt podawany jest dopęcherzowo przez cewnik w objętości 50 ml o stężeniu 8 mmol/l. Pacjent powinien zatrzymać płyn w pęcherzu przez 60 min. Zabieg cystoskopii fluorescencyjnej z użyciem preparatu Hexvix należy wykonać w ciągu 60 min od chwili opróżnienia pęcherza. Każdorazowo badanie powinno zostać wykonane zarówno w świetle białym, jak i w świetle niebieskim. Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobierany w świetle białym, natomiast całkowitą resekcję należy zweryfikować w świetle niebieskim. Typowy zakres dawki światła (białego i niebieskiego) wynosi 180–360 J o natężeniu 0,25 mW/cm<sup>2</sup>. [16, 18]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Porfiria. Nie zaleca się stosowania produktu także u pacjentów z zapaleniem pęcherza, np. po terapii szczepionką do immunoterapii (BCG) lub z umiarkowaną i ciężką leukocyturią. [16]

**Działania niepożądane:** Wśród działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wymienia się: ból głowy, nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, skurcz pęcherza, ból pęcherza, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, krwiomocz, gorączka, ból po wykonaniu zabiegu. [16]

**Rejestracja:** Preparat Hexvix został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 2 listopada 2005 roku na podstawie pozwolenia nr 11910. [16] W Stanach Zjednoczonych został dopuszczony do obrotu w roku 2010 pod nazwą handlową Cysview. [18] Podmiot Odpowiedzialny; Ipsen Pharma. [16]

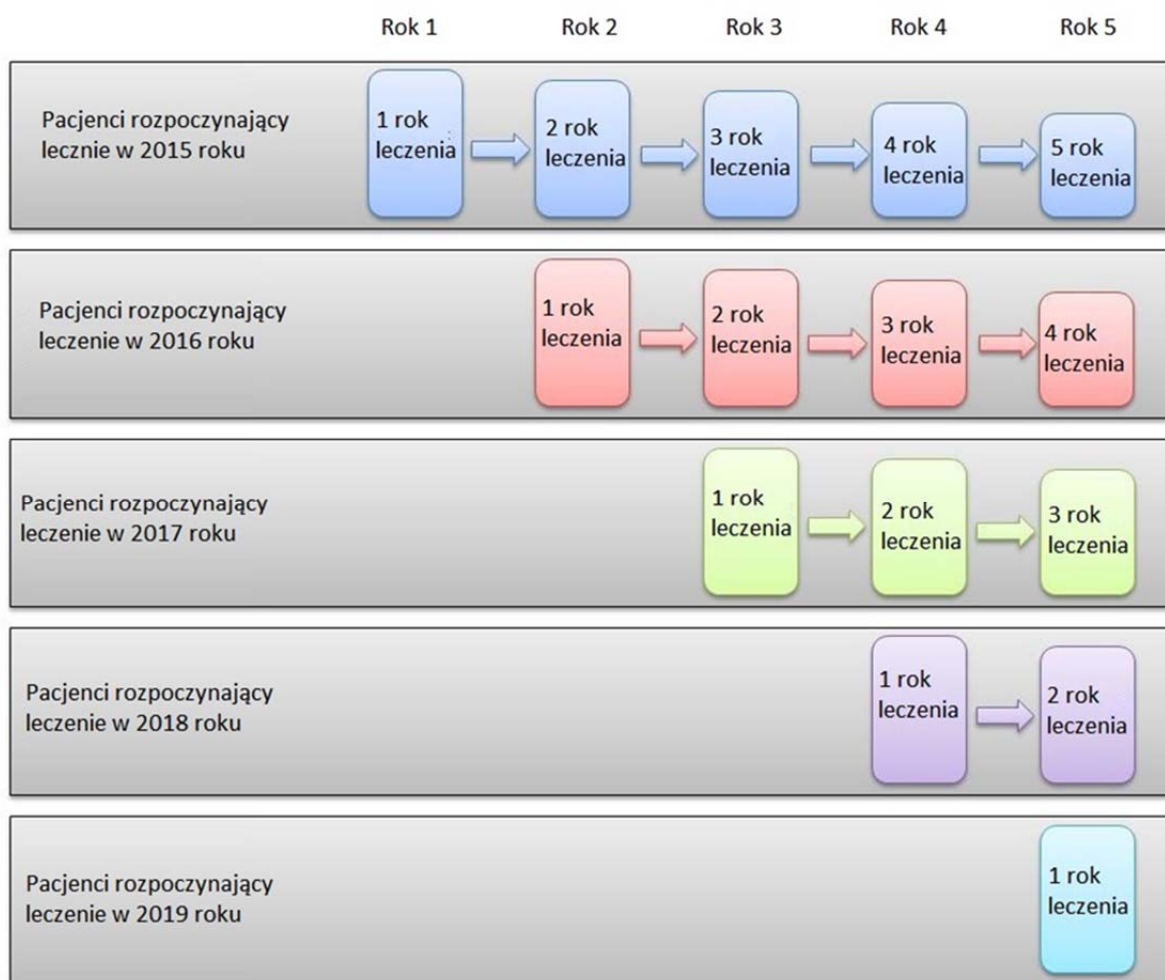
**Refundacja:** Obecnie preparat Hexvix nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [11].

## 1.5. Założenia analizy

- Analiza BIA została przeprowadzona w pięcioletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2019).
- Liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w latach 2015–2019 oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).
- Udział raka nienaciekającego we wszystkich rozpoznanych przyjęto na poziomie 77% na podstawie badania Skrzypczyk 2012 [19].
- Udział raka wielogniskowego wśród NMIBC przyjęto na poziomie 49% na podstawie badania Naselli 2012 [20].
- Udział osób kwalifikujących się do wykonania zabiegu re-TURBT oszacowano na podstawie badań Kraśniewski 2007 [21], Borkowska 2013 [22] oraz informacji udzielonych przez ██████████, dotyczących kontynuacji stosowania mitomycyny po zabiegu TURBT.
- W niniejszej analizie założono, że charakterystyka pacjentów z NMIBC nie zmienia się w czasie.
- Postępowanie podejmowane po zabiegu TURBT przyjęto na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta – ██████████.
- Prawdopodobieństwa nawrotu i progresji w populacji docelowej oszacowano na podstawie publikacji Millan-Rodriguez 2000 [23].
- W analizie przyjęto założenie, że prawdopodobieństw nawrotów i progresji będzie takie samo dla pacjentów, u których wykonano TURBT w świetle białym i re-TURBT w świetle niebieskim, jak dla pacjentów, u których wykonano TURBT w świetle niebieskim (zarówno z re-TURBT jak i bez).
- Sposób postępowania w przypadku nawrotów i progresji przyjęto na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta.
- Ryzyko nawrotu lub progresji, częstotliwość monitorowania i ogólne koszty są zależne od czasu od wystąpienia objawów, a zatem przypisywane pacjentom w zależności od roku leczenia po początkowej TURBT: pierwszy, drugi, trzeci, czwarty i piąty rok.
- Model rozważa tylko pierwszy stopień nawrotu (szczegóły w rozdziale 2.10.1), a jeśli u pacjenta następuje progresja, stosowany jest jednorazowy koszt, a pacjent nie kwalifikuje się już do leczenia w ramach modelu. Poniżej przedstawiono wykres obrazujący populację analizy, dla której szacowane są koszty w kolejnych latach analizy. Liczba pacjentów w każdym rzędzie zmniejsza się w czasie, co ilustrują co raz mniejsze dla kolejnych lat słupki.

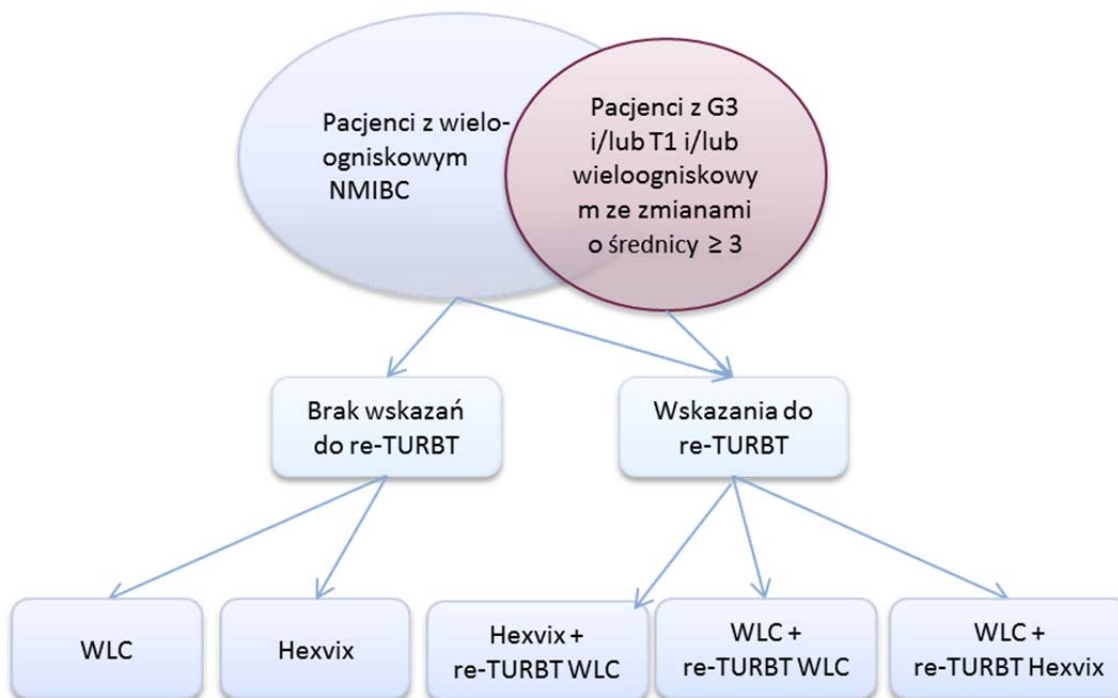
**Wykres 1.**  
**Schemat szacowania wielkości populacji analizy w kolejnych latach**



- U pacjentów bez wskazań do re-TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix może zostać wykonany zabieg re-TURBT w świetle białym, jednak nie będzie to koszt różnicujący dla analizy. Z tego względu, w celu uproszczenia obliczeń, w analizie uwzględniono koszty związane z re-TURBT jedynie u pacjentów ze wskazaniami do re-TURBT zgodnymi z PL. Populację docelową podzielono na dwie grupy:
  - populacja osób z wieloogniskowym NMIBC z małymi zmianami i stopniu różnym od T1 oraz od G3:
    - terapia TURBT WLD (brak uwzględnienia kosztów ewentualnego re-TURBT WLD),
    - terapia TURBT Hexvix (brak uwzględnienia kosztów ewentualnego re-TURBT WLD),
  - populacja z NIMBC w stopniu T1 i/lub G3 i/lub wieloogniskowymi zmianami  $\geq 3$  cm:
    - terapia TURBT WLD + re-TURBT WLD
    - terapia TURBT WLD + re-TURBT Hexvix
    - terapia TURBT Hexvix + re-TURBT WLD. (Wykres 2)



**Wykres 2.**  
**Możliwe terapie wśród populacji docelowej analizy**



- Udziały stosowania preparatu Hexvix w populacji docelowej w diagnostyce, przy zabiegu TURBT oraz re-TURBT przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Hexvix wszystkie zabiegi TURBT i re-TURBT będą wykonywane wyłącznie w świetle białym.
- Cenę zbytu netto preparatu Hexvix uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w latach 2015–2019.
- W analizie nie uwzględniono współczynnika śmiertelności ze względu na fakt, iż zgodnie z założeniami w przypadku nawrotu bądź progresji pacjentowi naliczany jest jednorazowy koszt i zostaje on wyłączony z modelu. Założenie to nie powinno w znaczny sposób wpływać na wyniki analizy ze względu na fakt, iż u chorych na nowotwory prawdopodobieństwo śmierci jest wysokie w związku z nawrotami i progresją, a w przypadku ich wystąpienia pacjenci są wyłączeni z analizy.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 4.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	<b>Parametr</b>	<b>Źródło</b>	<b>Referencje</b>
<b>Dane populacyjne</b>	Liczba zachorowań na nowotwory pęcherza moczowego w Polsce	KRN	[24]
	Udział nowotworów nienaciekających mięśniówki wśród nowotworów pęcherza	Skrzypczyk 2012	[19]
	Udział wielogniskowego NMIBC	Naselli 2012	[20]
	Odsetek pacjentów ze wskazaniami do re-TURBT	Kraśniewski 2007	[21]
	Odsetek pacjentów mających wskazania do re-TURBT z zastosowaniem Hexvix wśród pacjentów z wielogniskowym (≥ 3 ogniska) MNIBC	Borkowska 2013	[22]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Udział stosowania preparatu Hexvix wśród osób kwalifikujących się do wykonania pierwszego zabiegu TURBT z jego użyciem	Podmiot Odpowiedzialny	
	Udział stosowania preparatu Hexvix wśród osób kwalifikujących się do wykonania re-TURBT z jego użyciem	Podmiot Odpowiedzialny	
<b>Zużycie zasobów</b>	Postępowanie związane z TURBT	Zalecenia postępowania, opinia eksperta	[6]
	Monitorowanie leczenia	Zalecenia postępowania, opinia eksperta	[6]
	Prawdopodobieństwo nawrotu i progresji	Millan-Rodriguez 2000	[23]
	Postępowanie związane z nawrotem i progresją	Zalecenia postępowania, opinia eksperta	[6]
	Rozkład rodzajów progresji	Mowatt 2010	[25]
<b>Koszty</b>	Koszty procedur rozliczanych w ramach JGP	Statystyki JGP	[26]
	Koszt leków	IKAR pro (serwis bazuje przede wszystkim na danych refundacyjnych z obwieszczeń Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 roku oraz danych publikowanych przez departamenty NFZ dotyczących wartości i ilości zrefundowanych opakowań)	[27]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) w diagnostyce nienaciekającego raka pęcherza moczowego. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Oszacowano prawdopodobieństwa progresji i nawrotów dla poszczególnych grup ryzyka.
3. Na podstawie opinii eksperta klinicznego ( ██████████, specjalisty urologa) oraz zaleceń związanych z postępowaniem u chorych na raka pęcherza moczowego, ustalono schematy postępowania w przypadku progresji bądź nawrotu choroby.
4. Prognozowane rozpowszechnienie preparatu Hexvix w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego.
5. Określono koszty związane z diagnostyką nienaciekającego raka pęcherza moczowego przy użyciu TURBT (*Transurethral Resection of the Bladder Tumor*), koszty związane z opieką pozabiegową, koszty kwalifikacji do leczenia i koszty monitorowania leczenia pacjentów włączonych do proponowanego programu lekowego.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2015–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Hexvix w ramach programu lekowego.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2015–2019 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Hexvix w ramach proponowanego programu lekowego.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika, natomiast w przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do C). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Hexvix oraz na aktualny sposób finansowania leków uwzględnionych w analizie (chemioterapia) i brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny + pacjenci).

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Hexvix będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowo powstałego programu lekowego „*Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem Heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego*” poczynawszy od 1 stycznia 2015 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [28], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii.

Standardowo cystoskopia oraz zabieg TURBT przeprowadzane są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do diagnostyki w świetle białym jest diagnostyka fotodynamiczna (PDD). Wykorzystanie tej metody w procesie diagnostycznym raka pęcherza moczowego skutkuje zwiększeniem odsetka pacjentów, u których zidentyfikowano wszystkie ogniska nowotworowe. Ze względu na definicję populacji docelowej jako pacjentów, u których czas od rozpoznania do zabiegu jest stosunkowo krótki, należy przypuszczać, że jeśli tylko będą ku temu wskazania, to lekarze od początku leczenia będą sięgać po skuteczniejszą opcję terapeutyczną. Stąd można przypuszczać, iż docelowy udział preparatu Hexvix na rynku zostanie szybko osiągnięty. Ze względu na fakt, iż pierwszy zabieg i wykrycie wszystkich zmian wpływa na późniejsze rokowanie dla pacjenta oraz koszty, jakie generuje choroba, zdecydowano się pokazać te koszty w ciągu 5 lat od początku finansowania nowej technologii.

## 2.5. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego

### Kryteria kwalifikacji pacjentów:

Kryteria kwalifikacji do zabiegu TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z heksylem aminolewulinianu (Hexvix®) – TURBT-PDD:

1. Pacjenci w wieku  $\geq 18$  roku życia:
  - a. ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) błony mięśniowej wielogniskowym ( $\geq 3$  ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii.
  - b. Pacjenci zakwalifikowani do 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.
    - o wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana  $\geq 3$  cm).

### Kryteria wyłączenia:

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze,
2. Porfiria,
3. Masywny krwimocz,
4. Immunoterapia BCG lub dopęcherzowa chemioterapia w ciągu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemioterapii bezpośrednio po zabiegu TURBT),
5. Zabieg chirurgiczny na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni (z wyjątkiem wcześniejszego TURBT).

### Kryteria wykluczenia z programu:

1. Zapalenie pęcherza moczowego np. po terapii BCG lub z umiarkowaną lub ciężką leukocyturią. Przed podaniem heksylu aminolewulinianu zapalenie pęcherza moczowego należy wykluczyć na podstawie badania klinicznego i wyniku posiewu moczu.
2. Brak nowotworu pęcherza moczowego u pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego.

## 2.6. Populacja ogólna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Hexvix, cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix wskazana jest, jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, u pacjentów rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem raka pęcherza moczowego. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL brak jest doświadczeń z użyciem preparatu u pacjentów poniżej 18 roku, życia, w związku z tym przyjęto, że populację ze wskazaniami stanowią pacjenci dorośli. W celu oszacowania populacji osób z rozpoznaniem nienaciekającym

mięśniówki raka pęcherza moczowego skorzystano z danych KRN dotyczących zapadalności na RPM w latach 1999–2011 [24]. Ze względu na sposób przedstawienia danych (podział na grupy wiekowe) niemożliwe było oszacowanie liczby zachorowań wśród osób powyżej 18 roku życia. Z tego powodu, w analizie uwzględniono dane dotyczące zapadalności na RPM wśród osób powyżej 15 roku życia (Tabela 55). Następnie dopasowując do powyższych danych model regresji liniowej dokonano prognozy zachorowań na kolejne lata (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Prognoza liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 2012-2019**

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2012	4 877	1 435	6 312
2013	4 974	1 479	6 453
2014	5 071	1 524	6 594
2015	5 167	1 568	6 735
2016	5 264	1 613	6 876
2017	5 360	1 657	7 017
2018	5 457	1 702	7 159
2019	5 553	1 746	7 300

Na podstawie powyższych oszacowań populacja ze wskazaniami do stosowania preparatu Hexvix to około 6-7 tys. osób.

## 2.7. Populacja, u której preparat Hexvix jest obecnie stosowany

Na podstawie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego, od stycznia do września 2014 roku sprzedano 87 opakowań preparatu Hexvix. W związku z tym, że jedno opakowanie produktu jest zużywane podczas jednego zabiegu oraz zakładając, że preparat użyć można u danego pacjenta tylko raz, należy przypuszczać, iż w tym okresie preparat zastosowano u 87 osób, co przekłada się na 116 pacjentów rocznie.

## 2.8. Populacja docelowa

Populację docelową analizy jest równoważna populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w proponowanej treści. Są to pacjenci od 18 roku życia:

1. ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) błony mięśniowej wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii.
2. zakwalifikowani do 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  $\geq 3$  cm).

Z wyłączeniem pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub substancje pomocnicze, porfirią, masywnym krwimoczem, 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.

Terapia podtrzymująca BCG składa się z cykli 3 tygodniowych, gdzie pierwszą wlewkę podaje się raz w 3 miesiącu po wykonaniu zabiegu TURBT, stąd w niniejszej analizie założono, że zabieg re-TURB będzie wykonany wcześniej i stosowanie podtrzymującej immunoterapii BCG nie wpłynie na kwalifikację pacjenta do programu. Założono również brak nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, brak porfirii, masywnego krwimoczu oraz zabiegu chirurgicznego na pęcherzu moczowym w ciągu ostatnich 42 dni ze względu na brak dostępności takich danych. Założenie to jest założeniem konserwatywnym. Na podstawie informacji uzyskanych od specjalisty urologa [REDAKTOWANE] dotyczących stosowania terapii podtrzymującej mitomycyną, w związku z kryteriami wyłączenia z programu lekowego z populacji docelowej wyłączono pacjentów ją stosujących.

W celu oszacowania populacji docelowej analizy, najpierw na podstawie danych KRN określono liczbę nowo zdiagnozowanych chorych na raka pęcherza moczowego (zarówno nienaciekającego jak i naciekającego mięśniówkę pęcherza). Z tej grupy, na podstawie badań epidemiologicznych, wyodrębniono liczbę pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego. Z tak oszacowanej liczby chorych, wyznaczono liczbę osób z wieloogniskowym NMIBC, a następnie oszacowano liczbę osób kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. W niniejszej analizie założono, że charakterystyka pacjentów z NMIBC nie zmienia się w czasie.

### 2.8.1. Zapadalność na raka pęcherza moczowego w Polsce

Aby oszacować liczbę zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na RPM w latach 1999–2011 [24]. Ze względu na sposób przedstawienia danych (podział na grupy wiekowe) niemożliwe było oszacowanie liczby zachorowań wśród osób powyżej 18 roku życia. Z tego powodu, w analizie uwzględniono dane dotyczące zapadalności na RPM wśród osób powyżej 15 roku życia (Tabela 55). Ze względu na fakt, iż liczba zachorowań na raka pęcherza moczowego w młodym wieku jest bardzo niska, założenie to nie wpłynie znacząco na wyniki analizy.

Do powyższych danych dopasowano model regresji liniowej uzyskując prognozę zachorowań na RPM w kolejnych latach. (Tabela 6)

**Tabela 6.**  
Prognoza liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 2012-2019

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2012	4 877	1 435	6 312
2013	4 974	1 479	6 453
2014	5 071	1 524	6 594
2015	5 167	1 568	6 735
2016	5 264	1 613	6 876
2017	5 360	1 657	7 017
2018	5 457	1 702	7 159
2019	5 553	1 746	7 300

## 2.8.2. Odsetek osób z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego

W celu określenia odsetka osób z NIMBC wśród wszystkich rozpoznań raka pęcherza moczowego, dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu. Odnaleziono 3 publikacje raportujące taki parametr: Mowatt 2010 [25], Kraśniewski 2007 [21] oraz Skrzypczyk 2012 [19] (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Rozkład raka pęcherza moczowego ze względu na naciekanie mięśniówki

Badanie	Nienaciekający mięśniówki	Naciekający mięśniówkę
Mowatt 2010 [25]	75%	25%
Kraśniewski 2007 [21]	82%	18%
Skrzypczyk 2012 [19]	77%	23%

W przeglądzie systematycznym Mowatt 2010 [25] analizowanych jest 27 badań dotyczących testu PDD pod kątem efektów klinicznych i kosztów efektywności, biomarkerów moczu i cytologii przy wykrywaniu i leczeniu podtrzymującym raka pęcherza moczowego.

W publikacji Kraśniewski 2007 [21] przedstawione są wyniki badania przeprowadzonego w latach 2003–2006 w Klinice urologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, obejmującego 179 pacjentów z pierwotnym guzem pęcherza moczowego. Guzy powierzchniowe stanowiły 81,6% (146 osób) wśród wszystkich rozpoznań RPM.

W badaniu Skrzypczyk 2012 [19] analizowano retrospektywnie dane 576 chorych, poddanych leczeniu z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego w latach 2003–2009 w Klinice Urologii Centrum



Medycznego Kształcenia Podyplomowego oraz w roku 2009 w Dziale Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Klinice Urologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu i Oddziału Urologii Szpitala im. Dr. Biziela w Bydgoszczy. Badanie dotyczy polskiej populacji chorych na raka pęcherza, grupę chorych stanowiło 447 mężczyzn i 129 kobiet, u 444 z nich stwierdzono raka nieprzekraczającego błony podśluzowej.

Ostatecznie w analizie uwzględniono parametry dotyczące odsetka osób z NMIBC wśród osób z nowotworem pęcherza moczowego z publikacji Skrzypczyk ze względu na stosunkowo dużą polską populację badanych oraz dodatkowo na fakt, iż jest to wartość środkowa spośród odnalezionych. Pozostałe wartości zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

### **2.8.3. Odsetek osób z wieloogniskowym NMIBC**

W celu wyznaczenia odsetka osób z wieloogniskowym NMIBC przeszukano dostępną literaturę. Informacje odnaleziono w czterech publikacjach: Naselli 2012 [20], Schumacher 2010 [29], Cauberg 2011 [30], Borkowska 2013 [22] (Tabela 8).

W publikacji Naselli 2012 [20] opisano badanie przeprowadzone od sierpnia 2009 do września 2010 w dwóch centrach we Włoszech. W badaniu tym 76 osób zostało losowo przydzielonych do TURBT PDD i 72 do TURBT WLD. W badaniu porównywano ryzyko nawrotów w ciągu roku od zabiegu po obydwu interwencjach. Spośród 148 pacjentów z NMIBC, u 33 z 72 leczonych WL i u 39 z 76 leczonych NBI stwierdzono raka wieloogniskowego.

Publikacja Schumacher 2010 [29] dotyczy badania, do którego między 2002 a 2005 rokiem zakwalifikowano 300 pacjentów z podejrzeniem nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego. 147 z nich zostało zakwalifikowanych do TURBT WLD i 153 do TURBT PDD. Spośród 238 szwedzkich pacjentów z NMIBC u 127 stwierdzono raka wieloogniskowego.

W publikacji Cauberg 2011 [30] przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego od września 2007 do stycznia 2010. U 21 z 40 pacjentów leczonych TURBT PDD i u 54 z 120 pacjentów leczonych TURBT WLD występował rak wieloogniskowy.

Badanie Borkowska 2013 [22] dotyczy 91 pacjentów z NMIBC (8 kobiet i 83 mężczyzn) podzielonych ze względu na stadium zaawansowania, stopień złośliwości, liczbę guzów oraz średnicę zmian. Pacjenci ci byli leczeni przy użyciu TURBT w latach 2006–2009 na oddziale urologicznym w Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Pawła II w Bełchatowie. Rak wieloogniskowy rozpoznano u około 27% pacjentów.

Zestawienie odnalezionych danych przedstawiono poniżej.

**Tabela 8.**  
**Odsetki osób z TMN wieloogniskowym wśród osób z TMN**

Badanie	Odsetek	Opis	Czy uwzględniono w analizie
Naselli 2012 [20]	49%	Spośród 148 włoskich pacjentów z NMIBC u 33 z 72 leczonych WL i u 39 z 76 leczonych NBI stwierdzono raka wieloogniskowego	Tak (analiza podstawowa)
Schumacher 2010 [29]	53%	Spośród 238 szwedzkich pacjentów u 127 stwierdzono raka wieloogniskowego	Tak (analiza wrażliwości)
Cauberg 2011 [30]	47%	Pacjenci z NMIBC, u 21 z 40 pacjentów leczonych NBI i u 54 z 120 pacjentów leczonych WL występował rak wieloogniskowy	Tak (analiza wrażliwości)
Borkowska 2013	27%	91 pacjentów z NMIBC leczonych w Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Pawła II w Bełchatowie w latach 2006-2009	Nie

Odsetki MNIBC przedstawione w badaniach: Naselli 2012, Schumacher 2010 i Cauberg 2011 są ze sobą zbieżna (wartość na poziomie około 50%), natomiast w publikacji Borkowska 2013 odsetek MNIBC wynosi około 27%, stąd wartości tej nie wykorzystano w analizie. W analizie podstawowej zdecydowano się użyć wartości z badania Naselli 2012, jako środkowej.

W celu wyznaczenia populacji osób z nienaciekającym mięśniówki wieloogniskowym rakiem pęcherza moczowego populację nowych rozpoznań NMIBC przemnożono przez odsetek rozpoznań wieloogniskowego NMIBC.

**Tabela 9.**  
**Oszacowana populacja osób z wieloogniskowym NMIBC**

Kategoria	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba nowo zdiagnozowanych osób z rakiem pęcherza moczowego	6 735	6 876	7 017	7 159	7 300	6 735
Liczba nowo zdiagnozowanych osób z NMIBC	5 192	5 301	5 409	5 518	5 627	5 192
Liczba nowo zdiagnozowanych osób z wieloogniskowym NMIBC	2 526	2 579	2 632	2 684	2 737	2 526

#### 2.8.4. Populacja kwalifikująca się do re-TURBT

W celu oszacowania populacji osób kwalifikujących się do wykonania zabiegu re-TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix, skorzystano z publikacji Kraśniewski 2007 [21], gdzie przedstawione są wyniki badania przeprowadzonego w latach 2003–2006 w Klinice urologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, obejmującego 179 pacjentów z pierwotnym guzem pęcherza moczowego. Guzy powierzchniowe stanowiły 81,6% (146 osób). Na podstawie umiejscowienia, liczby i wielkości guzów oraz badania histopatologicznego pacjentów z NMIBC zakwalifikowano do jednej z trzech grup różniących się częstością nawrotów i progresji:

- guzy małego ryzyka (pojedyncze, TaG1, średnica < 3 cm) – 27 osób,
- guzy średniego ryzyka (Ta-T1, G1-G2, średnica ≥ 3 cm, wieloogniskowe) – 109 osób,
- guzy dużego ryzyka (T1G3,CIS,wieloogniskowe z dużą skłonnością do nawrotu) – 10 osób,

Spośród osób z grupy średniego ryzyka oceniono, że u 98 osób wykonanie ponownego zabiegu TURBT może przynieść korzyści terapeutyczne.

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok [6] ponowny zabieg TURBT zaleca się w przypadkach niedoszczętnego pierwszego zabiegu, braku mięśniówki w wycinku lub wykrycia na podstawie badania mikroskopowego skrawków pochodzących z pierwszej TURBT nowotworu o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu zaawansowania T1. Zgodnie z definicją populacji docelowej zabiegowi re-TURBT mogą być poddane osoby z NMIBC o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu T1 wg TMN bądź pacjenci z wieloogniskowymi i dużymi zmianami (co najmniej jedna zmiana  $\geq 3$  cm). Na tej podstawie założono, że wszystkie osoby z grupy dużego ryzyka (definicja zgodnie z Kraśniewski 2007) mają wskazanie do ponownego wykonania TURBT. Nie wszyscy pacjenci z grupy średniego ryzyka będą mieli wskazanie do wykonania re-TURBT. W analizie założono, że odsetek osób ze wskazaniem do ponownego wykonania TURBT wśród osób o umiarkowanym ryzyku nawrotów i progresji będzie utrzymywał się na poziomie odsetka z badania Kraśniewski 2007. Z definicji guzów małego ryzyka założono, że pacjenci z takim rozpoznaniem nie mają wskazań do ponownego TURBT. Stąd oszacowano, że populacja ze wskazaniem do wykonania ponownego TURBT stanowi 74% osób z pierwotnym rozpoznaniem NMIBC.

Dodatkowo podjęto próbę wyznaczenia wielkości populacji osób kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT w odmienny sposób, na podstawie danych dotyczących dokładnej charakterystyki badanych, jednak ze względu na dużą rozbieżność takich oszacowań, nie uwzględniono ich w analizie. Szczegóły przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.2.2).

Kryterium wykluczenia z PL jest BCG lub dopęcherzowa chemioterapia w ciągu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemioterapii bezpośrednio po zabiegu TURBT). W przypadku BCG ewentualna kontynuacja leczenia rozpoczyna się w 3 miesiącu, podczas gdy zabieg re-TURBT zalecany jest w 2-6 tygodniu po TURBT [6], w związku, z czym założono, że decyzja o kontynuacji leczenia BCG nie wpływa na kwalifikację do PL. W związku z założeniami, iż chemioterapia podawana jest u części populacji o wskazanej charakterystyce choroby liczba osób kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix będzie mniejsza niż oszacowana na podstawie wyłącznie charakterystyki nowotworu.

By oszacować faktyczną populację kwalifikującą się do zabiegu re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix, korzystając z informacji udzielonych przez ██████████ (Tabela 23) oszacowano odsetek osób, które kwalifikują się do re-TURBT i u których nie będzie prowadzona kontynuacja leczenia mitomycyną. Stąd odsetek osób z NMIBC ze wskazaniami do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix to 34%, spośród których 48% ma zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu Millan-Rodriguez 2000 [23] niskie ryzyko nawrotów i progresji natomiast 52% umiarkowane ryzyko nawrotów i progresji.

**Tabela 10.**  
**Odsetek pacjentów z NMIBC ze wskazaniami do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix**

Ryzyko nawrotów i progresji	Populacja ze wskazaniami do re-TURBT	Odsetek kontynuacji terapii mitomycyną po TURBT	Populacja ze wskazaniami do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix
Niskie	15%	0%	48%
Umiarkowane	33%	50%	52%
Wysokie	53%	100%	0%

Na tej podstawie oszacowano liczbę osób z NMIBC w stopniu G3 lub T1 lub wielogniskowymi dużymi zmianami (co najmniej jedna zmiana o średnicy  $\geq 3$  cm), u których nie stosuje się kontynuacji podawania chemioterapii po zabiegu TURBT.

**Tabela 11.**  
**Liczba osób z NMIBC w stopniu G3 lub T1 lub wielogniskowymi dużymi zmianami (średnica co najmniej jednej z nich  $\geq 3$  cm) bez kontynuacji leczenia mitomycyną**

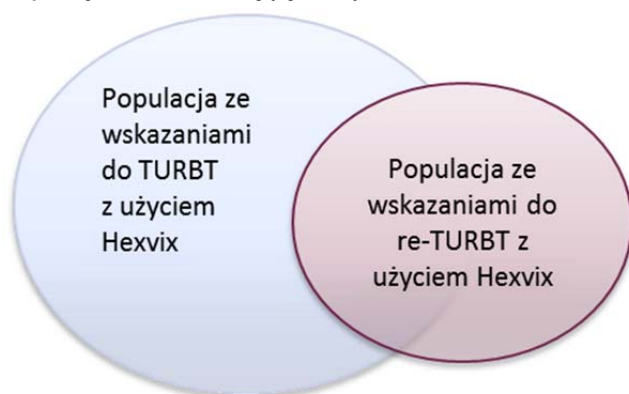
2015	2016	2017	2018	2019
1 742	1 779	1 815	1 852	1 888

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowania nie uwzględniają przypadku, gdy u pacjenta spełniającego przyjęte kryteria dotyczące charakterystyki nowotworu wykonano pierwszy zabieg TURBT w świetle niebieskim, stąd liczebność tej subpopulacji będzie w rzeczywistości niższa i będzie zależała od rozpowszechnienia podawania preparatu Hexvix u osób z wielogniskowym ( $\geq 3$  zmiany) NMIBC (por. rozdział 2.8.5).

### 2.8.5. Podsumowanie

Populacje o charakterystykach nowotworu zdefiniowanych w kryteriach kwalifikacji do zabiegu TURBT i do zabiegu re-TURBT nakładają się, gdyż pacjenci z wielogniskowymi zmianami mogą mieć wysoki stopień złośliwości nowotworu, bądź stopień zaawansowania T1, bądź duże zmiany (co najmniej jedna zmiana  $\geq 3$  cm). Ze względu na fakt, że do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix mogą być zakwalifikowani jedynie pacjenci, u których pierwszy zabieg TURBT przeprowadzono w świetle białym, oszacowana powyżej populacja (Tabela 9, Tabela 11) powinna być pomniejszona o osoby zakwalifikowane do pierwszego zabiegu z użyciem PDD (z wielogniskowymi zmianami). (Wykres 3)

**Wykres 3.**  
**Populacja osób kwalifikujących się do PL**



W celu oszacowania rzeczywistej łącznej wielkości populacji docelowej skorzystano z oszacowanej powyżej liczby osób z wieloogniskowym NMIBC, kwalifikujących się do pierwszego TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix oraz z oszacowanej populacji osób, które zgodnie z charakterystyką nowotworu, kwalifikują się do wykonania ponownego zabiegu re-TURBT (wysoki stopień złośliwości, stopień zaawansowania T1 bądź wieloogniskowe zmiany o średnicy co najmniej jednej z nich  $\geq 3$  cm), u których nie stosuje się kontynuacji leczenia chemioterapią. Aby uniknąć podwójnego liczenia osób z dużymi, wieloogniskowymi zmianami od sumy liczby pacjentów kwalifikujących się do TURBT w świetle niebieskim i liczby pacjentów kwalifikujących się do re-TURBT w świetle niebieskim odjęto, oszacowaną na podstawie badania Borkowska 2013 [22], liczbę pacjentów z wieloogniskowymi, dużymi zmianami, lub wieloogniskowymi zmianami, u których dodatkowo stwierdzono wysoki stopień złośliwości bądź stopień zaawansowania T1, u których podana zostanie wyłącznie jednorazowa dawka chemioterapii. Na tej podstawie oszacowano populację osób ze wskazaniami do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix. (Tabela 12)

**Tabela 12.**  
**Oszacowana wielkość populacji docelowej analizy**

Populacja	2015	2016	2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem do TURBT z wykorzystaniem Hexvix	2 526	2 579	2 632	2 684	2 737
Pacjenci ze wskazaniem do re-TURBT z wykorzystaniem Hexvix	1 742	1 779	1 815	1 852	1 888
Pacjenci z rakiem wieloogniskowym ze wskazaniem do re-TURBT z wykorzystaniem Hexvix	631	645	658	671	684
<b>Populacja docelowa</b>	<b>3 637</b>	<b>3 713</b>	<b>3 789</b>	<b>3 865</b>	<b>3 941</b>

## 2.9. Rozpowszechnienie preparatu Hexvix w populacji docelowej

W scenariuszu aktualnym analizy założono, że udziały preparatu Hexvix w zabiegu TURBT oraz zabiegu re-TURBT w ramach programu lekowego będą zerowe (Tabela 13).

W przypadku scenariusza prognozowanego, udziały preparatu Hexvix wśród osób kwalifikujących się do PL przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. Jedynym komparatorem diagnostyki w świetle niebieskim jest diagnostyka w świetle białym, dlatego jej udział oszacowano, jako dopełnienie udziału diagnostyki w świetle niebieskim do 100% (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas TURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Scenariusz aktualny</b>					
<b>WLD</b>	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Hexvix</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Scenariusz prognozowany</b>					
<b>WLD</b>	60%	50%	40%	30%	30%
<b>Hexvix</b>	40%	50%	60%	70%	70%

**Tabela 14.**  
Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas re-TURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Scenariusz aktualny</b>					
<b>WLD</b>	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Hexvix</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Scenariusz prognozowany</b>					
<b>WLD</b>	60%	50%	40%	30%	30%
<b>Hexvix</b>	40%	50%	60%	70%	70%

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowania wydatków w przypadku, gdy rozpowszechnienie będzie wynosiło 100% w obydwu podgrupach.

## 2.10. Zużycie zasobów

W analizie przyjęto pewne założenia dotyczące zużycia zasobów w celu odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zgodnie z opinią czołowego eksperta klinicznego – ██████████. W modelu istnieje możliwość zmiany przez użytkownika parametrów związanych z postępowaniem z pacjentem. Ze względu na fakt, iż nie wszyscy pacjenci z wieloogniskowym NMIBC zakwalifikowani do pierwszego zabiegu TURBT w świetle niebieskim faktycznie otrzymają TURBT z użyciem preparatu Hexvix, mogą oni kwalifikować się do otrzymania re-TURBT PDD. W celu uproszczenia oszacowań i nie naliczania kosztów pacjenta dwa razy (ze względu na TURBT i re-TURBT) w analizie pokazano koszty związane z całą terapią każdego

pacjenta nawet, jeśli kwalifikuje się on wyłącznie do zastosowania preparatu Hexvix w re-TURBT (Wykres 2).

## 2.10.1. Leczenie nawrotów i progresji

### 2.10.1.1. Prawdopodobieństwa progresji i nawrotów

Prawdopodobieństwa progresji i nawrotów dla pacjentów z NMIBC zostały przyjęte z publikacji Millan-Rodriguez 2000 [23], w której opisano retrospektywne badanie 1529 pacjentów z pierwotnym NMIBC rozpoznanego w Hiszpanii w latach 1968–96. Na podstawie stopnia zaawansowania, stopnia złośliwości i liczby guzów pacjentów z NMIBC zakwalifikowano do jednej z trzech grup różniących się częstością nawrotów i progresji:

- guzy małego ryzyka (11,5%):
  - TaG1;
  - T1G1, pojedynczy;
- guzy średniego ryzyka (44,6%):
  - TaG2;
  - T1G1, wielogniskowy;
  - T1G2, pojedynczy;
- guzy dużego ryzyka: (43,9%)
  - T1G2, wielogniskowy;
  - TaG3;
  - T1G3;
  - CIS.

Na podstawie powyższych danych oraz danych z badania Borkowska 2013 [22] oszacowano rozkład pacjentów ze względu na ryzyko nawrotów i progresji przydzielonych pacjentom zgodnie z definicją z badania Millan-Rodriguez 2000, szczególnie oszacowania w rozdz. 12.2.1.2 (Tabela 56, Tabela 57).

**Tabela 15.**  
Ryzyko nawrotów i progresji w analizowanych podgrupach populacji docelowej

Ryzyko	Populacja bez wskazań do re-TURBT wg PL	Populacja o charakterystyce choroby zgodnej z kryteriami kwalifikacji do re-TURBT	Odsetek pacjentów, u których stosuje się przedłużenie leczenia mitomycyną	Populacja ze wskazaniami do re-TURBT wg PL
Niskie	75%	15%	0%	48%
Średnie	25%	33%	50%	52%
Wysokie	0%	53%	100%	0%

Poniżej przedstawiono uzyskany z badania Millan-Rodriguez 2000 [23] estymator Kaplana-Meiera opisujący prawdopodobieństwo nawrotu od czasu diagnozy.

**Tabela 16.**  
**Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa nawrotu w czasie od diagnozy - wyłącznie WLD**

Nawroty*	3 miesiące	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Niskie	2,00%	15,00%	10,00%	5,00%	8,00%	7,00%
Umiarkowane	4,00%	26,00%	13,00%	6,00%	5,00%	3,00%
Duże	9,40%	39,00%	11,00%	6,00%	2,00%	3,00%

\*czas od diagnozy

Badania wskazują: większą czułość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych ogółem, w tym także zmian CIS. Zastosowanie PDD zamiast WLD w trakcie zabiegu TURBT w sposób istotny statystycznie redukowało ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Ponadto PDD w porównaniu z WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Udział prawdopodobieństwa nawrotu w przypadku zastosowania światła niebieskiego w stosunku do zastosowania jedynie światła białego modelowany jest w trzech rozważanych grupach ryzyka (Tabela 17). Dane te zostały przyjęte na podstawie metaanalizy Stenzl 2011 [31].

**Tabela 17.**  
**Współczynnik prawdopodobieństwa nawrotu dla preparatu Hexvix w zależności od grupy ryzyka na podstawie publikacji Stenzl 2011**

Grupa ryzyka	Współczynnik
Niskie	0,561
Umiarkowane	0,836
Duże	0,752

Pacjentom, ze względu na grupę ryzyka nawrotu i progresji, do której zostali przypisani po zabiegu TURBT przypisano prawdopodobieństwa nawrotu w zależności od czasu, jaki upłynął od zdiagnozowania. Im wyższa grupa ryzyka, tym to prawdopodobieństwo jest wyższe. Najwyższe prawdopodobieństwo nawrotu obserwowane jest podczas pierwszego roku od rozpoznania. Przy nawrocie w modelu naliczane są koszty leczenia i monitorowania. Niższy indeks nawrotów jest obserwowany w przypadku zastosowania preparatu Hexvix dzięki lepszej wykrywalności (brak pozostawienia zmian) i dokładniejszej resekcji zmian (bez pozostawiania resztek zmian).

**Tabela 18.**  
**Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa nawrotu w czasie od diagnozy - Hexvix**

Nawroty*	3 miesiące	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Niskie	1,12%	8,42%	5,61%	2,81%	4,49%	3,93%
Umiarkowane	3,34%	21,74%	10,87%	5,02%	4,18%	2,51%
Duże	7,07%	29,33%	8,27%	4,51%	1,50%	2,26%

\*czas od diagnozy



Poniżej przedstawiono uzyskany z badania Millan-Rodriguez 2000 [23] estymator Kaplana-Meiera opisujący prawdopodobieństwo progresji od czasu diagnozy. U pacjentów z niskim ryzykiem z definicji nie może nastąpić progresja ze względu na histologiczność guza (Ta G1/G2). Pacjenci z ryzykiem umiarkowanym mają niskie ryzyko progresji, natomiast pacjenci z dużym ryzykiem mają duże prawdopodobieństwo progresji, zwłaszcza w przypadku obecności raka in situ. W analizie przyjęto założenie, iż prawdopodobieństwo progresji jest takie samo w przypadku zastosowania jedynie światła białego jak i zastosowania światła niebieskiego.

**Tabela 19.**  
Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa progresji w czasie od diagnozy

Progresja do MIBC	3 miesiące	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
Niskie	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Umiarkowane	0,20%	0,40%	0,80%	0,60%	0,80%	1,00%
Duże	1,30%	8,00%	5,00%	3,00%	1,00%	2,00%

Na tej podstawie oszacowano średnie ryzyko nawrotów i progresji przypisane terapii dla obydwu podgrup analizy (Tabela 20, Tabela 21).

**Tabela 20.**  
Ryzyko nawrotów dla terapii stosowanych u pacjentów z populacji docelowej analizy

Terapia	3 miesiące	1 Rok	2 Rok	3 Rok	4 Rok	5 Rok
<b>WLD</b>						
Pierwszy TURBT	3%	18%	11%	5%	7%	6%
re-TURBT	3%	21%	12%	6%	6%	5%
<b>Hexvix</b>						
Pierwszy TURBT	2%	12%	7%	3%	4%	4%
re-TURBT	2%	15%	8%	4%	4%	3%
<b>WLD + re-TURBT Hexvix</b>						
Pierwszy TURBT	2%	12%	7%	3%	4%	4%
re-TURBT	2%	15%	8%	4%	4%	3%

**Tabela 21.**  
Ryzyko progresji dla terapii stosowanych u pacjentów z populacji docelowej analizy

Terapia	3 miesiące	1 Rok	2 Rok	3 Rok	4 Rok	5 Rok
<b>WLD</b>						
Pierwszy TURBT	0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3%
re-TURBT	0,1%	0,2%	0,4%	0,3%	0,4%	0,5%
<b>Hexvix</b>						

Terapia	3 miesiące	1 Rok	2 Rok	3 Rok	4 Rok	5 Rok
<b>Pierwszy TURBT</b>		0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%
<b>re-TURBT</b>		0,1%	0,2%	0,4%	0,3%	0,5%
<b>WLD + re-TURBT Hexvix</b>						
<b>Pierwszy TURBT</b>		0,1%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%
<b>re-TURBT</b>		0,1%	0,2%	0,4%	0,3%	0,5%

Rozkład dla pacjentów po progresji przyjęto na podstawie Mowatt 2010 [25]. Założono, że prawdopodobieństwo rodzaju progresji będzie takie samo u wszystkich pacjentów.

**Tabela 22.**  
**Rodzaje progresji**

Rodzaj progresji	WLD	Hexvix	WLD + re-TURBT Hexvix	Źródło
<b>Rak naciekający mięśniówkę</b>	75,00%	75,00%	75,00%	Mowatt 2010 [25]
<b>Przerzuty</b>	25,00%	25,00%	25,00%	Mowatt 2010 [25]

W celu uproszczenia obliczeń, model analizy wpływu na budżet rozważa tylko pierwszy nawrót choroby. Wynika to z następujących powodów:

- Przy założeniu, że preparat Hexvix będzie stosowany jednokrotnie: wyłącznie w początkowym TURBT lub wyłącznie w re-TURBT i modelowany jest pierwszy nawrót, można ocenić wpływ preparatu Hexvix na budżet. Włączenie wielu nawrotów wymagałoby określenia czynników leczenia (oraz zmian w klasyfikacji ryzyka), z których nie wszystkie muszą wiązać się z pierwszym użyciem preparatu Hexvix.
- Po nawrotach grupa ryzyka powinna zostać ponownie przydzielona pacjentowi, tym razem, jako wyższa, która ma wpływ na prawdopodobieństwo kolejnych nawrotów i progresji, wykorzystanie zasobów i kosztów.
- Dostępne są kliniczne dane obserwacji pacjentów do 5 lat po TURBT, żadne z nich nie uwzględniają historii choroby (np. liczby wcześniejszych nawrotów) i jak może ona wpłynąć na kolejny nawrót. Zatem dla uwzględnienia w analizie kilku nawrotów należałoby przyjąć dodatkowe założenia.

### 2.10.1.2. Leczenie nawrotów choroby

W analizie przyjęto poniższy schemat postępowania z pacjentem w przypadku nawrotów choroby (Tabela 25):

- Niskie ryzyko – założono, że wszyscy pacjenci poddawani są cystoskopii oraz zabiegowi TURBT w świetle białym i 80% z nich otrzymuje jedną dawkę mitomycyny.

- Umiarkowane ryzyko – założono, że wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi TURBT w świetle białym, 80% spośród pacjentów otrzymuje jedną dawkę mitomycyny i u 25% stosuje się leczenie inicjujące i podtrzymujące BCG.
- Duże ryzyko – u wszystkich pacjentów wykonywana jest cystoskopia, zabieg TURBT w świetle białym i przyjmują jednorazową dawkę mitomycyny. U 90% pacjentów stosowane jest inicjujące i podtrzymujące leczenie BCG.

### 2.10.1.3. Leczenie progresji choroby

Gdy nastąpi progresja choroby, pacjentowi naliczone są jednorazowo koszty związane z poniższymi procedurami (Tabela 26):

- Lokalny naciek na mięśniówkę – u wszystkich pacjentów zostanie wykonana cystektomia, TURBT w świetle białym i tomografia komputerowa. Ponadto 30% z nich otrzyma chemioterapię neoadjuwantową.
- Przerzuty – wszyscy pacjenci otrzymają TURBT w świetle białym oraz tomografie komputerową. Dodatkowo jednorazowo zostanie im naliczony koszt opieki paliatywnej.

### 2.10.2. Postępowanie związane z przeprowadzeniem TURBT

Pozytywny wynik diagnostycznej cystoskopii u pacjenta jest podstawą do zakwalifikowania go do operacji TURBT. W tym momencie u pacjenta z podejrzeniem nowotworu zostanie wykonany zabieg TURBT albo w świetle białym albo w świetle niebieskim z wykorzystaniem preparatu Hexvix. Następnie u części pacjentów może zostać przeprowadzony ponowny zabieg TURBT (re-TURBT). Dla uproszczenia analizy, pacjentom bez wskazania do re-TURBT w ramach PL nie naliczono kosztów ewentualnego re-TURBT, ale ze względu na fakt, iż zabieg ten zawsze byłby wykonany w świetle białym koszt ten jest nieróżnicujący i nie wpływa na wyniki inkrementalne. Z drugiej strony, wszystkim pacjentom (również tym bez wskazań do pierwszego TURBT PDD) przypisano koszty związane z pierwszym zabiegiem TURBT – to założenie również nie wpływa na wyniki inkrementalne analizy.

Zużycie zasobów związane z pierwszym zabiegiem TURBT jest naliczane dla roku, w którym nastąpiło rozpoznanie i zależy od grupy ryzyka, w której znajduje się pacjent (Tabela 23).

- **Niskie ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi TURBT w świetle białym lub z wykorzystaniem preparatu Hexvix, wszyscy otrzymają jednorazową dawkę mitomycyny C.
- **Umiarkowane ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi TURBT w świetle białym lub z wykorzystaniem preparatu Hexvix, wszyscy otrzymają jednorazową dawkę mitomycyny, a następnie w przypadku, gdy jest to zalecane zostanie u nich przeprowadzone wczesny ponowny zabieg TURBT (w świetle białym lub niebieskim), 50% otrzyma dodatkowo mitomycynę i 25% immunoterapię dopęcherzową inicjującą i podtrzymującą z zastosowaniem szczepionki BCG.

- **Duże ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi TURBT w świetle białym lub z wykorzystaniem preparatu Hexvix, wszyscy otrzymają jednorazową dawkę mitomycyny, a następnie zostanie u nich przeprowadzony wczesny ponowny zabieg TURBT (w świetle białym lub niebieskim) i otrzymają dodatkową dawkę mitomycyny, a następnie 90% immunoterapię dopęcherzową inicjującą i podtrzymującą z zastosowaniem szczepionki BCG.

Terapia inicjująca BCG trwa 6 tygodni, i polega na dokonywaniu raz w tygodniu wlewki dopęcherzowej, następnie terapia podtrzymująca składa się z cykli 3 tygodniowych, gdzie wlewkę podaje się raz w tygodniu i jest stosowana w 3, 6, 12, 18, 24 oraz 30 miesiącu po wykonaniu zabiegu TURBT. W analizie ze względu na przeciwwskazanie do stosowania preparatu Hexvix w przypadku terapii podtrzymującej mitomycyną założono, iż u pacjentów, u których wykonywany jest zabieg re-TURBT nie kontynuuje się podawania mitomycyny.

### 2.10.3. Obserwacja po leczeniu

Wszyscy pacjenci z NMIBC w niniejszym modelu w ramach obserwacji po leczeniu poddawani są cystoskopii w zależności od przypisanej na wstępie grupy ryzyka nawrotów i progresji. (Tabela 24):

- **Niskie ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi raz na 3 miesiące w pierwszym roku po TURBT, a następnie raz do roku.
- **Umiarkowane ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi, co 3 miesiące w pierwszym roku, co 6 miesięcy od 2 do 4 roku i raz w piątym roku po TURBT.
- **Duże ryzyko** – wszyscy pacjenci poddawani są zabiegowi, co 3 miesiące w pierwszym i drugim roku, dwa razy do roku w 3 i 4 roku oraz raz do roku w 5 roku po TURBT.

Tabela 23.  
Leczenie związane z początkowym TURBT

Grupa pacjentów	Pierwszy TURBT		Leczenie inicjujące mitomycyną		Kontynuacja leczenia mitomycyną		Leczenie inicjujące BCG		Leczenie podtrzymujące BCG	
	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N
Niskie ryzyko	100%	1	100%	1	0%	8	0%	6	0%	6
Umiarkowane ryzyko	100%	1	100%	1	50%	8	25%	6	25%	18
Duże ryzyko	100%	1	100%	1	100%	8	90%	6	90%	18

PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość

Tabela 24.  
Częstotliwość monitorowania

Ryzyko nawrotów i progresji	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Niskie	4	1	1	1	1
Umiarkowane	4	2	2	2	1
Duże	4	4	2	2	1

Tabela 25.  
Leczenie nawrotów

Ryzyko nawrotów i progresji	TURBT		Leczenie inicjujące mitomycyną		Kontynuacja leczenia mitomycyną		Leczenie inicjujące BCG		Leczenie podtrzymujące BCG	
	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N
Niskie	100%	1	80%	1	0%	8	0%	6	0%	18
Umiarkowane	100%	1.3	80%	1	0%	8	25%	6	25%	18
Duże	100%	2	100%	1	0%	8	90%	6	90%	18

PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość

**Tabela 26.**  
**Leczenie progresji**

Typ progresji	TURBT		Tomografia komputerowa		Chemioterapia neoadjuwantowa		Cystektomia		Opieka paliatywna	
	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N
<b>Naciekający mięśniówkę RPM</b>	100%	1	100%	1	30%	1	100%	1	0%	1
<b>Przerzuty</b>	100%	1	100%	1	0%	1	0%	1	100%	1

PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość

## 2.11. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt zabiegu TURBT,
- opieka po zabiegu,
- koszty monitorowania,
- koszty nawrotów,
- koszty progresji.

### 2.11.1. Cena preparatu Hexvix i grupa limitowa

#### Koszt preparatu Hexvix

Wykorzystany w analizie koszt preparatu Hexvix otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego (Tabela 27).

Tabela 27.


#### Grupa limitowa dla preparatu Hexvix

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku [32] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Ze względu na fakt, iż obecnie nie istnieje grupa limitowa, w ramach, której byłby refundowany preparat stosowany w diagnostyce nienaciekającego raka pęcherza moczowego, stąd zgodnie z ustawą należy utworzyć odrębną grupę limitową w ramach, której finansowany będzie produkt Hexvix.

## 2.11.2. Koszt procedur medycznych

Koszty uwzględnianych w ramach analizy procedur medycznych przyjęto na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 roku [33].

Koszt zabiegu TURB w świetle białym wyznaczono na podstawie wyceny punktowej grupy JGP: L26 – średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym, natomiast koszt cystektomii na podstawie wyceny grupy JGP: L22 – duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Koszty procedur medycznych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt punktu	Koszt procedury
L26	5.51.01.0011026	Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym	52	52 zł	2 704 zł
L22	5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	304	52 zł	15 808 zł

Koszty wykonania cystoskopii w świetle białym oraz tomografii komputerowej oszacowano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [34].

Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej przyjęto (w analizie podstawowej) na podstawie wyceny punktowej grupy zabiegowej Z105. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej

Kod grupy	Kod procedury	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wycena punktu	Koszt procedury
Z105	57.32	5.31.00.0000105	Cystoskopia przezcewkowa	20	8,59 zł*	171,80 zł

Cystoskopia przezcewkowa może zostać wykonana również w warunkach szpitalnych. Koszt wykonania procedury uzyskano na podstawie wyceny punktowej grupy JGP: L104 – inne procedury w zakresie układu moczowo-płciowego [33].

Koszt wykonania tomografii komputerowej przyjęto na podstawie średniej arytmetycznej wycen punktowych trzech procedur, natomiast koszt punktu NFZ przyjęto na podstawie średniej ważonej wielkością kontraktów (zawartych na rok 2014 pomiędzy NFZ a świadczeniodawcami) ceny za punkt



NFZ produktu kontraktowanego: badania tomografii komputerowej (TK). Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Koszt wykonania tomografii komputerowej**

Zakres	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia
Tomografia komputerowa	5.03.00.0000070	badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego	30
	5.03.00.0000095	badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym	40
	5.03.00.0000071	innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	45
<b>Średnia wartość punktowa</b>			38,3
<b>Średnia wycena punktu</b>			8,59 zł
<b>Koszt wykonania procedury</b>			<b>329,00 zł</b>

### Koszty różniące zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym

Koszty różniące zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym zostały oszacowane na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych w 2013 roku z lekarzami specjalistami z zakresu urologii. Szczegółowy sposób oszacowania kosztów różniących został zawarty w *Analizie kosztowej – Rachunek kosztów procedury cystoskopii oraz przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w świetle niebieskim* [35].

Z uwagi na fakt, iż dane kosztowe zgromadzone zostały w 2013 roku, dokonano aktualizacji kosztów przy pomocy wskaźnika CPI obowiązującego w 2013 roku [36]. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Koszt różniący zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym**

Koszt różniący oszacowany na podstawie ankiet	Wskaźnik CPI 2013	Koszt różniący
69,47 zł	100,9	<b>70,09 zł</b>

Z uwagi na brak możliwości precyzyjnego oszacowania kosztów dodatkowych pracy personelu medycznego przy wykonywaniu procedury w świetle niebieskim (w porównaniu do procedury w świetle białym) nie uwzględniono tego parametru w niniejszej analizie.

### Koszt BCG

Szczepionka dopęcherzowa BCG jest obecnie refundowana ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Koszt procedury wlewu do pęcherza moczowego szczepionki

BCG (wraz z kosztem leku) uzyskano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r [34]. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ)

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy AOS	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt procedury
Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG	5.31.00.0000107	Z107	38	8,59 zł	326,51 zł

### Pozostałe leki

Koszt ponoszony przez NFZ związany z refundacją leków ustalono w oparciu o dane zawarte w module chemioterapia (leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w serwisie IKAR pro [27] (serwis bazuje przede wszystkim na danych refundacyjnych z obwieszczeń Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 roku oraz danych publikowanych przez departamenty NFZ dotyczących wartości i ilości zrefundowanych opakowań).

Wyznaczono średni koszt dawki refundowanych preparatów, ważony wielkością sprzedaży ich opakowań w okresie od stycznia do czerwca 2014 roku, uzyskaną z platformy IKAR pro [27] (serwis bazuje przede wszystkim na danych refundacyjnych z obwieszczeń Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2012 roku oraz danych publikowanych przez departamenty NFZ dotyczących wartości i ilości zrefundowanych opakowań).

### Neoadiuwantowa chemioterapia przed cystektomią

Schematy chemioterapii wykorzystywane w neoadiuwantowym leczeniu przed cystektomią oraz w leczeniu paliatywnym zaczerpnięto z publikacji M. Krzakowskiego „Onkologia kliniczna” [37]. Schematy chemioterapii, dla których zostały oszacowane koszty w niniejszej analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Schematy chemioterapii wykorzystane w analizie

Substancja czynna	Dawka	Schemat podania	Rytm
<b>M-VAC</b>			
metotreksat	30 mg/m <sup>2</sup>	1., 15., 22. dzień	
doksorubicyna (bez doksorubicyny liposomalnej)	30 mg/m <sup>2</sup>	2. dzień	28 dni
cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	2. dzień	
winblastyna	3 mg/m <sup>2</sup>	2., 15., 22. dzień	

Substancja czynna	Dawka	Schemat podania	Rytm
<b>GP</b>			
<b>paklitaksel</b>	200 mg/m <sup>2</sup>	1. dzień	28 dni
<b>gemcytabina</b>	1000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15., dzień	
<b>GC</b>			
<b>cisplatyna</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	1. dzień	28 dni
<b>gemcytabina</b>	1000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15. dzień	

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu dorosłych określono na podstawie danych GUS dotyczących populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [38]. Średni wzrost publikowany jest bezpośrednio, natomiast średnią masę ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz rozkładu populacji w podziale na poszczególne zakresy BMI. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
<b>18–19</b>	63,60 <sup>a</sup>	172
<b>20–29</b>	68,96	172
<b>30–39</b>	73,28	172
<b>40–49</b>	75,05	170
<b>50–59</b>	75,13	168
<b>60–69</b>	75,85	167
<b>70–79</b>	73,17	165
<b>ponad 80</b>	68,50	162

a) wartość przyjęta na podstawie średniej masy ciała osób w wieku 17–19

W celu oszacowania powierzchni ciała skorzystano ze wzoru Haycocka [39]:

$$S = 0,024265 \cdot L^{0,3964} \cdot M^{0,5378},$$

gdzie:

*S* – powierzchnia ciała osób w danym roku życia,

*L* – średni wzrost osób w danym roku życia,

*M* – średnia masa ciała osób w danym roku życia.

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby osób w poszczególnych grupach wiekowych (uzyskanej z rocznika demograficznego z 2013 roku [40]).

**Tabela 35.**  
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Liczba osób
18–19	1,74	948 508
20–29	1,82	5 854 195
30–39	1,88	6 123 509
40–49	1,90	4 838 436
50–59	1,89	5 656 651
60–69	1,89	4 171 206
70–79	1,85	2 430 712
ponad 80	1,77	1 443 314
<b>Średnia</b>	<b>1,86</b>	

Koszt podania dawki leku przyjęto na podstawie wyceny punktowej procedury: hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym, która została wyceniona przez NFZ na 9 punktów (kod świadczenia: 5.08.05.0000010), natomiast koszt punktu przyjęto na poziomie 52 zł [41]. Przyjęto, iż w ramach jednej procedury hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym pacjentowi zostają podane wszystkie substancje czynnej przewidziane w ramach wykonywanego schematu leczenia. Koszty całkowite poszczególnych schematów chemioterapii zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38).

**Tabela 36.**  
Koszt całkowity schematu M-VAC

Schemat M-VAC	Dawka (mg/m <sup>2</sup> )	Koszt za 1 mg	Koszt dawki substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
metotreksat	30	0,07 zł	4,03 zł	3	12,08 zł		
doksorubicyna	30	0,70 zł	39,33 zł	1	39,33 zł	1 872,00 zł	2 101,54 zł
cisplatyna	70	0,78 zł	102,20 zł	1	102,20 zł		
winblastyna	3	4,54 zł	25,31 zł	3	75,93 zł		

**Tabela 37.**  
Koszt całkowity schematu GP

Schemat GP	Dawka (mg)	Koszt za mg	Koszt substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
paklitaksel	200	1,27 zł	470,63 zł	1	470,63 zł	1 404,00 zł	2 372,45 zł
gemcytabina	1000	0,09 zł	165,94 zł	3	497,82 zł		

Tabela 38.  
Koszt całkowity schematu GC

Schemat GC	Dawka (mg)	Koszt za mg	Koszt substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
cisplatyna	75	0,78 zł	109,50 zł	1	109,50 zł	1 404,00 zł	2 011,31 zł
gemcytabina	1000	0,09 zł	165,94 zł	3	497,82 zł		

W analizie przyjęto, iż koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią stanowić będzie średni koszt stosowania schematu GC (3 cykle) oraz schematu M-VAC (3 cykle) (Tabela 39).

Tabela 39.  
Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią

Schemat stosowania	Koszt całkowity
średni koszt schematu GC (3 cykle), schemat M-VAC (3 cykle)	6 169,29 zł

### Mitomycyna

Koszt dawki mitomycyny (40 mg) został przedstawiony w tabelach poniżej (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40.  
Preparaty zawierające mitomycynę uwzględnione w analizie

Preparat	Dawka	EAN	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności
Mitomycin C Kyowa	10 mg	5909990098118	65,21 zł	63,28 zł	bezpłatnie
Mitomycin C Kyowa	20 mg	5909990098217	126,56 zł	126,56 zł	bezpłatnie

Tabela 41.  
Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-06.2014)

Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż mg w okresie 01-06.2014	Średnia ważona cena za mg	Średnia ważona cena za dawkę (40 mg)
Mitomycin C Kyowa	10 mg	5909990098118	1 062,15	6,33 zł	253,12 zł
Mitomycin C Kyowa	20 mg	5909990098217	1 343,95		

### Leczenie paliatywne

W analizie podstawowej przyjęto, iż koszt leczenia paliatywnego wyznaczony będzie na podstawie kosztu trzech cykli schematu GC (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
**Koszt całkowity leczenia paliatywnego**

Schemat stosowania	Koszt całkowity
koszt schematu GC (3 cykle)	6 033,94 zł

## 2.12. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: odsetek nienaciekającego raka pęcherza moczowego wśród nowych rozpoznanych raka pęcherza moczowego,
  - wariant B: odsetek pacjentów z wielogniskowymi zmianami nowotworowymi wśród osób z NMIBC,
- wariant C: rozpowszechnienie preparatu Hexvix.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym analizy. W scenariuszu aktualnym założono, że udziały preparatu Hexvix w zabiegu TURBT oraz zabiegu re-TURBT będą zerowe. W scenariuszu prognozowanym założono, że udziały stosowania preparatu Hexvix w populacji docelowej w zabiegu TURBT oraz re-TURBT przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego.

#### 3.1. Populacja docelowa

##### 3.1.1. Scenariusz aktualny

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu aktualnym wynosi 3637 osób w roku 2015 i wzrasta do 3941 osób w roku 2019. W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix założono, że w populacji docelowej nie będzie pacjentów korzystających z tej technologii medycznej w ramach programu lekowego. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.  
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2015-2019 – scenariusz aktualny

Liczba pacjentów	2015	2016	2017	2018	2019
WLD, bez re-TURBT	1 894	1 934	1 974	2 013	2 053
WLD + re-TURBT WLD	1 742	1 779	1 815	1 852	1 888
WLD +re-TURBT Hexvix	0	0	0	0	0
Hexvix, bez re-TURBT	0	0	0	0	0
Hexvix + re-TURBT WLD	0	0	0	0	0
<b>Populacja docelowa</b>	<b>3 637</b>	<b>3 713</b>	<b>3 789</b>	<b>3 865</b>	<b>3 941</b>

##### 3.1.2. Scenariusz prognozowany

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym wynosi 3637 osób w roku 2015 i wzrasta do 3941 osób w roku 2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących Hexvix wynosi 1606 pacjentów w 2015 roku oraz około 2903 osób w 2019 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych

leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2015-2019 – scenariusz aktualny

Liczba pacjentów	2015	2016	2017	2018	2019
WLD, bez re-TURBT	1 137	967	789	604	616
WLD + re-TURBT WLD	894	728	568	415	423
WLD +re-TURBT Hexvix	596	728	852	968	987
Hexvix, bez re-TURBT	758	967	1 184	1 409	1 437
Hexvix + re-TURBT WLD	253	322	395	470	479
<b>Populacja docelowa</b>	<b>3 637</b>	<b>3 713</b>	<b>3 789</b>	<b>3 865</b>	<b>3 941</b>

### 3.2. Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie NMIBC wśród populacji docelowej analizy wyniosą około 24,22 mln zł w roku 2015 i wzrosną do około 34,30 mln zł w roku 2019. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Hexvix w ramach programu lekowego będą zerowe.

**Tabela 45.**  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>TURBT</b>	<b>14 545 484</b>	<b>14 850 126</b>	<b>15 154 768</b>	<b>15 459 411</b>	<b>15 764 053</b>
Hexvix + dodatkowy koszt podania	0	0	0	0	0
Hexvix	0	0	0	0	0
Dodatkowy koszt podania	0	0	0	0	0
TURBT WLD	9 833 859	10 039 821	10 245 782	10 451 744	10 657 705
re-TURBT WLD	4 711 625	4 810 305	4 908 986	5 007 667	5 106 348
<b>Opieka pooperacyjna</b>	<b>4 102 849</b>	<b>4 188 779</b>	<b>4 274 710</b>	<b>4 360 640</b>	<b>4 446 571</b>
<b>Monitorowanie</b>	<b>2 499 865</b>	<b>3 414 278</b>	<b>4 346 746</b>	<b>5 297 269</b>	<b>6 028 758</b>
<b>Nawroty</b>	<b>2 921 444</b>	<b>4 456 729</b>	<b>5 258 496</b>	<b>6 262 688</b>	<b>7 100 675</b>
TURBT	2 152 114	3 286 610	3 879 463	4 626 154	5 250 719
Opieka	769 330	1 170 118	1 379 033	1 636 534	1 849 956
<b>Progresja</b>	<b>146 790</b>	<b>345 194</b>	<b>498 356</b>	<b>702 743</b>	<b>958 908</b>
TURBT	22 371	52 608	75 950	107 098	146 138
Tomografia komputerowa	2 725	6 408	9 251	13 044	17 799
Chemioterapia neoadjuwantowa	11 369	26 735	38 598	54 428	74 268



Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
	2015	2016	2017	2018	2019
Cystektomia	98 088	230 665	333 010	469 585	640 759
Opieka paliatywna	12 238	28 779	41 548	58 588	79 944
<b>Razem</b>	<b>24 216 432</b>	<b>27 255 107</b>	<b>29 533 077</b>	<b>32 082 751</b>	<b>34 298 964</b>

### 3.3. Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie NMIBC wśród populacji docelowej wyniosą około 27,00 mln zł w roku 2015 i wzrosną do około 38,52 mln zł w roku 2019. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Hexvix wyniosą około [REDACTED] w 2015 roku oraz około [REDACTED] w 2019 roku.

Tabela 46.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>TURBT</b>	<b>17 710 360</b>	<b>18 825 567</b>	<b>19 945 386</b>	<b>21 068 254</b>	<b>21 483 424</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TURBT WLD	9 833 859	10 039 821	10 245 782	10 451 744	10 657 705
re-TURBT WLD	4 711 625	4 810 305	4 908 986	5 007 667	5 106 348
<b>Opieka pooperacyjna</b>	<b>4 102 849</b>	<b>4 188 779</b>	<b>4 274 710</b>	<b>4 360 640</b>	<b>4 446 571</b>
<b>Monitorowanie</b>	<b>2 499 865</b>	<b>3 414 278</b>	<b>4 346 746</b>	<b>5 297 269</b>	<b>6 028 758</b>
<b>Nawroty</b>	<b>2 542 053</b>	<b>3 775 871</b>	<b>4 327 645</b>	<b>5 013 710</b>	<b>5 604 691</b>
TURBT	1 871 935	2 783 032	3 190 167	3 699 876	4 140 187
Opieka	670 119	992 840	1 137 478	1 313 834	1 464 504
<b>Progresja</b>	<b>146 790</b>	<b>345 194</b>	<b>498 356</b>	<b>702 743</b>	<b>958 908</b>
TURBT	22 371	52 608	75 950	107 098	146 138
Tomografia komputerowa	2 725	6 408	9 251	13 044	17 799
Chemioterapia neoadjuwantowa	11 369	26 735	38 598	54 428	74 268
Cystektomia	98 088	230 665	333 010	469 585	640 759
Opieka paliatywna	12 238	28 779	41 548	58 588	79 944
<b>Razem</b>	<b>27 001 917</b>	<b>30 549 690</b>	<b>33 392 844</b>	<b>36 442 616</b>	<b>38 522 351</b>



Tabela 48.  
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Liczebność populacji docelowej stosującej Hexvix</b>					
Scenariusz aktualny	0	0	0	0	0
<b>Liczebność populacji docelowej</b>					
Scenariusz aktualny	3 637	3 713	3 789	3 865	3 941

Tabela 49.

Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
	2015	2016	2017	2018	2019

## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Hexvix podawany jest pacjentom do pęcherza moczowego w postaci roztworu.

Do procedury fotodynamicznej należy stosować wyłącznie sprzęt oznaczony znakiem „CE”, wyposażony w niezbędne filtry umożliwiające wykonanie zarówno cystoskopii w świetle białym, jak i cystoskopii fluorescencyjnej w świetle niebieskim (długość fali 380–450 nm). Dawka światła zastosowana podczas cystoskopii może być różna. Typowy zakres dawek światła (niebieskiego i białego) wynosi od 180 do 360 J przy natężeniu 0,25 mW/cm<sup>2</sup>.

Zabieg TURBT z użyciem heksylu aminolewulinianu powinni wykonywać wyłącznie lekarze przeszkoleni w wykonywaniu procedury fotodynamicznej z użyciem preparatu Hexvix.

W chwili obecnej Hexvix finansowany jest w lecznictwie szpitalnych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, stąd u pacjentów zakwalifikowani do PL zabieg może być wykonany w wyposażonych już placówkach, przez przeszkolonych wcześniej lekarzy.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Hexvix ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Hexvix zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Obecnie podstawową metodą służącą do rozpoznania raka pęcherza moczowego jest cystoskopia w świetle białym, podczas której płaskie zmiany (np. *carcinoma in situ*, CIS), zmiany o bardzo małych rozmiarach w tym te, których lokalizacja jest nietypowa oraz dysplazje komórkowe mogą zostać niezauważone. [42] Następstwem pominięcia zmienionych chorobowo obszarów jest zwiększone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. [42] Powoduje to konieczność dalszego leczenia, obejmującego znacznie bardziej kosztowne metody terapii niż te stosowane we wczesnych postaciach choroby. Jednocześnie nawrót choroby pogarsza rokowanie pacjentów, zmniejszając szansę na całkowite wyleczenie, oraz zwiększając ryzyko zgonu.

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Hexvix w populacji osób od 18 roku życia:

1. ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) błony mięśniowej wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii.

## 2. zakwalifikowani do 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 wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana  $\geq 3$  cm).

Tabela 50.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Hexvix ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Koszty efektywności różnią się w zależności od grupy ryzyka nawrotów i progresji, do której należy pacjent, jednak w każdym przypadku terapia jest kosztowo-efektywna.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do użycia procedury fotodynamicznej w związku z zabiegiem TURBT. Pozwala na wykrycie płaskich zmian (np. carcinoma in situ, CIS), zmian o bardzo małych rozmiarach w tym o nietypowej lokalizacji oraz dysplazji komórkowych, które mogą zostać niezauważone w świetle białym.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do innych technologii stosowanych u pacjentów z RPM

<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Ze względu na większą czułość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych ogółem, zastosowanie PDD w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Ponadto PDD w porównaniu z WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Z tych względów poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej w przypadku finansowania preparatu Hexvix wzrośnie w porównaniu do stanu obecnego.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Leczenie preparatem Hexvix wiąże się z dodatkową cystoskopią pęcherza moczowego może zatem wiązać się z wywołaniem lęku.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Brak
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Brak
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	PDD jak każda interwencja inwazyjna, wiąże się z możliwością wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w związku z czym wymagane jest udostępnienie pacjentowi szczegółowych informacji o charakterze procedury i potencjalnych konsekwencjach.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Znacząca; pacjent powinien zostać poinformowany o charakterze procedury.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

## 5. PODSUMOWANIE

### Populacja

Zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i prognozowanym wielkość populacji docelowej w roku 2015 wynosi 3637 pacjentów i rośnie do 3941 w roku 2019.

### Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych wyniesie około [REDACTED] w 2015 roku do [REDACTED] w 2019 roku. Prognozowany procentowy wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym w porównaniu do scenariusza aktualnego wyniesie od [REDACTED] w analizowanym horyzoncie czasowym.

### Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego technologii medycznych, całkowite wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem osób z populacji docelowej wynoszą 24,22 mln zł w 2015 roku i wzrastają do 34,30 mln zł w 2019 roku

### Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych całkowite wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem osób z populacji docelowej wynoszą [REDACTED] w roku 2015 i wzrosną do około [REDACTED] w 2019 roku, w tym wydatki ponoszone na preparat wynoszą [REDACTED] w 2015 roku do [REDACTED] w 2019 roku.

## 6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Hexvix ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie NMIBC w populacji docelowej od około [REDACTED] w roku 2015 do około [REDACTED] w roku 2019. Jednocześnie finansowanie Hexvix w populacji docelowej pozwoli na dokładniejsze wykrywanie zmian nowotworowych oraz zmniejszenie liczby nawrotów, co również potwierdzają wyniki analizy – koszty inkrementalne w kategorii nawrotów są ujemne. Dodatkowo w analizie klinicznej wykazano, że TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Zastosowanie PDD zamiast WLD w trakcie zabiegu TURBT w sposób istotny statystycznie redukowało ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Stąd należy przypuszczać, że przyczyni się to do znacznego polepszenia jakości życia pacjentów.



## 7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) w diagnostyce nienaciekającego raka pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza” u pacjentów od 18 roku życia:

1. ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T $\leq$ 1) błony mięśniowej wielogniskowym ( $\geq$ 3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii.
2. zakwalifikowani do 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 wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana  $\geq$ 3 cm).

Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. W 2012 roku zajmował on 5. miejsce pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów w Europie. Jest nowotworem złośliwym, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego. [1, 3] 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 ( $\geq$ T2).

Obecnie podstawową metodą służącą do rozpoznania raka pęcherza moczowego jest cystoskopia w świetle białym. RPM występuje jednak nie tylko w postaci zmian egzofitycznych, które z względną łatwością są rozpoznawane podczas zabiegu w świetle białym, ale także w postaci zmian płaskich (np. *carcinoma in situ*, CIS) oraz dysplazji komórkowych, które mogą zostać niezauważone podczas standardowego badania w świetle białym. Dodatkowo w trakcie takiego badania mogą zostać pominięte zmiany o bardzo małych rozmiarach, w tym te, których lokalizacja jest nietypowa. Następstwem pominięcia zmienionych chorobowo obszarów pęcherza moczowego jest zwiększone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. [42] Powoduje to konieczność dalszego leczenia, obejmującego znacznie bardziej kosztowne metody terapii niż te stosowane we wczesnych postaciach choroby. Jednocześnie nawrót choroby pogarsza rokowanie pacjentów, zmniejszając szansę na całkowite wyleczenie i zwiększając ryzyko zgonu. Wobec powyższego, w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym poszukuje się metod bardziej precyzyjnych niż diagnostyka w świetle

białym, pozwalających zidentyfikować i skutecznie leczyć śródbłonkowe zmiany nowotworowe (CIS) oraz inne dysplazje komórkowe, nierozpoznawane podczas rutynowych badań.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej analizy, na podstawie danych KRN oszacowano liczbę nowych rozpoznania raka pęcherza moczowego w Polsce na lata 2015–2019, a następnie korzystając z badania Skrzypczyk 2012 oszacowano liczbę osób ze zmianami nienaciekającymi mięśniówki. W kolejnym kroku, na podstawie badania Naselli 2012 [20], oszacowano liczbę pacjentów z wieloogniskowymi zmianami tj. pacjentów kwalifikujących się do wykonania zabiegu TURBT z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu. W dostępnej literaturze rak wieloogniskowy definiowany jest, jako więcej niż jedna zmiana nowotworowa, natomiast w definicji przyjętej w PL to więcej niż 2 zmiany. Ze względu na brak zidentyfikowania takich danych, zdecydowano się przyjąć, iż liczba osób z więcej niż jedną zmianą będzie równa liczbie osób z więcej niż 2 zmianami. Jest to założenie konserwatywne i w związku z tym populacja oszacowana w analizie może być nieco przeszacowana.

Aby oszacować liczbę pacjentów kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix skorzystano z danych z badania Borkowska 2013 [22] oraz badania Kraśniewski 2007 [21]. Dodatkowo, ze względu na kryterium wykluczenia jakim jest stosowanie dopęcherzowej chemioterapii w ciągu ostatnich 90 dni (z wyjątkiem pacjentów po jednorazowym podaniu chemioterapii bezpośrednio po zabiegu TURBT) skorzystano z informacji dotyczących stosowania kontynuacji leczenia mitomycyną uzyskanych od ██████████. Ze względu na fakt, iż do zabiegu re-TURBT mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z wieloogniskowymi zmianami, stąd populacja ze wskazaniami do pierwszego zabiegu TURBT z użyciem preparatu Hexvix nie jest rozłączna z populacją ze wskazaniami do zabiegu re-TURBT w świetle niebieskim. W związku z tym oszacowano wielkość populacji z wieloogniskowymi zmianami, które mogą być również zakwalifikowane do zabiegu re-TURBT.

W związku z nakładaniem się populacji kwalifikujących się do TURBT i re-TURBT z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu w analizie zdecydowano się dla wszystkich pacjentów z populacji docelowej uwzględnić koszty związane zarówno z pierwszym jak i ponownym TURBT. Dla pacjentów kwalifikujących się do re-TURBT z zastosowaniem światła niebieskiego koszt pierwszego zabiegu TURBT jest kosztem nieróżnicującym, natomiast taki sposób szacowania kosztów znacznie upraszcza obliczenia. Innymi słowy, szacując koszty, przypisano pacjentom jedną z pięciu terapii:

- terapia TURBT WLD (brak uwzględnienia kosztów ewentualnego re-TURBT WLD),
- terapia TURBT Hexvix (brak uwzględnienia kosztów ewentualnego re-TURBT WLD),
- terapia TURBT WLD + re-TURBT WLD
- terapia TURBT WLD + re-TURBT Hexvix
- terapia TURBT Hexvix + re-TURBT WLD.

Dodatkowy koszt związany z podaniem preparatu Hexvix naliczany jest każdemu z pacjentów w pierwszym roku, natomiast oszczędności związane ze zmniejszeniem ryzyka progresji i nawrotów generowane są przez kolejne lata horyzontu czasowego analizy.

Należy zaznaczyć, iż pomimo dodatnich kosztów inkrementalnych, jakie generuje nowa technologia, daje ona lepsze rokowania dla pacjentów. W analizie klinicznej wykazano, że TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Zastosowanie PDD zamiast WLD w trakcie zabiegu TURBT w sposób istotny statystycznie redukowało ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Na podstawie danych uzyskanych z badań przeprowadzonych na populacji o zbliżonej charakterystyce do populacji docelowej wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT z PDD (HAL) nad TURBT-WLD w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Przeprowadzona w podgrupach analiza wskazała na znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka zmian szczątkowych u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu nawrotu, z nowotworami o wysokiej złośliwości, zmianami CIS, zmianami pT1, zmianami T1G3, jak również u pacjentów ze zmianami wielogniskowymi lub o dużych rozmiarach (co najmniej jedna zmiana  $\geq 3$  cm). Zastosowanie preparatu Hexvix zmniejsza ryzyko zgonu związane z nawrotami i poprawia szansę na całkowite wyleczenie i uniknięcie zbyt późnego rozpoznania zmian niewidocznych w świetle białym, co generuje oszczędności związane z leczeniem nawrotów i progresji i poprawia jakość życia pacjentów.

## 8. OGRANICZENIA

- W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem 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 definicja 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 [23].
- 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 [22] 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 [20].

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. ICD-10 Version:2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C67> (12.9.2014).
3. ACS. Bladder Cancer - Detailed Guide. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003085-pdf.pdf> (12.9.2014).
4. Sokołowska-Pituchowa J. *Anatomia człowieka: podręcznik dla studentów medycyny*. 2005.
5. Bladder cancer – risk factors: Cancer Research UK. [http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bladder/riskfactors/%20\(26.6.2012\)](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bladder/riskfactors/%20(26.6.2012)). (12.9.2014).
6. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*. Gdańsk 2013.
7. Daneshmand S. Epidemiology and etiology of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder#H4> (12.9.2014).
8. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, i in. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urologic Oncology*. 2012; 30(2):199–211.
9. Wytyczne PTU Wytyczne dotyczące postępowania u chorych w przypadku raka nerki, raka pęcherza moczowego i raka stercza. <http://meskiezdrowie.pl/> (12.9.2014).
10. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. <http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm> (12.9.2014).
11. Stożek-Tutro` A, Kaźmierska P, Ryś P. Analiza kliniczna. Hexyl aminolewulinianu (Hexvix) w diagnostyce raka pęcherza moczowego. HTA Consulting, Kraków.
12. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20042102135> (24.9.2014).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=032951> (24.9.2014).
14. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855> (24.9.2014).
15. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 45/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 sierpnia 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5636> (24.9.2014).
16. ChPL Hexvix (hexyl aminolewulinianu). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22\\_2013.02.14hexvixsmc.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22_2013.02.14hexvixsmc.pdf) (12.9.2014).
17. Bednarkiewicz A, Ziółkowski P, Osiecka B. Fotodynamiczna diagnostyka nowotworów skóry za pomocą kwasu δ-aminolewulinowego oraz cyfrowej rejestracji i obróbki obrazu. *Dermatologia Kliniczna*. 2006; 8(1):27–32.
18. FDA. Highlights of prescribing information - Cysview (hexyl aminolewulinianu). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf) (12.9.2014).
19. Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; (4):311–319.
20. 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.
21. 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;
22. 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.
23. 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.
24. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (9.7.2014).
25. 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.

26. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> (9.7.2014).
27. IKAR pro. [http://ikarpro.com/chemioterapia/opakowanie?id\\_pomw=9122&obw\\_id\\_arg=16](http://ikarpro.com/chemioterapia/opakowanie?id_pomw=9122&obw_id_arg=16) (9.7.2014).
28. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) (11.9.2014).
29. 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.
30. 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.
31. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, i in. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *European Urology*. 2011; 59(6):1009–1018.
32. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>. (11.9.2014).
33. Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> (28.10.2014).
34. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (28.10.2014).
35. Hałdaś M, Ziobro M, Gąszcz K. Rachunek kosztów procedury cystoskopii oraz przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w świetle niebieskim. HTA Consulting.
36. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/> (28.10.2014).
37. Krzakowski. *Onkologia kliniczna*. Tom I-II. Warszawa 2006.
38. Główny Urząd Statystyczny - Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (28.10.2014).
39. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics*. 1978; 93(1):62–66.
40. Główny Urząd Statystyczny - Rocznik Demograficzny 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html> (28.10.2014).
41. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (28.10.2014).
42. Dobrowolska-Glazar B. Optymalizacja diagnostyki guzów pęcherza moczowego poprzez zastosowanie metody fotodynamicznej. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*.
43. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, i in. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European Urology*. 2006; 49(3):466–465; discussion 475–477.
44. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, i in. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *European Urology*. 2011; 60(3):423–430.
45. Pillai R, Wang D, Mayer EK, i in. Do standardised prognostic algorithms reflect local practice? Application of EORTC risk tables for non-muscle invasive (pTa/pT1) bladder cancer recurrence and progression in a local cohort. *TheScientificWorldJournal*. 2011; 11:751–759.

## 10. SPIS ELEMENTÓW

### 10.1. Spis tabel

Elementy poniżej formatowane są style Spis ilustracji.

Tabela 1.	Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [5–8] .....	9
Tabela 2.	Klasyfikacja TNM z 2010 roku [6, 9] .....	10
Tabela 3.	Oszacowanie wydatków ponoszonych przez płatnika w 2014 roku .....	13
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	18
Tabela 5.	Prognoza liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 2012-2019 .....	22
Tabela 6.	Prognoza liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 2012-2019 .....	24
Tabela 7.	Rozkład raka pęcherza moczowego ze względu na naciekanie mięśniówki .....	24
Tabela 8.	Odsetki osób z TMN wielogniskowym wśród osób z TMN .....	26
Tabela 9.	Oszacowana populacja osób z wielogniskowym NMIBC .....	26
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z NMIBC ze wskazaniem do re-TURBT z użyciem preparatu Hexvix .....	28
Tabela 11.	Liczba osób z NMIBC w stopniu G3 lub T1 lub wielogniskowymi dużymi zmianami (średnica co najmniej jednej z nich $\geq 3$ cm) bez kontynuacji leczenia mitomycyną .....	28
Tabela 12.	Oszacowana wielkość populacji docelowej analizy .....	29
Tabela 13.	Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas TURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów .....	30
Tabela 14.	Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas re-TURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów .....	30
Tabela 15.	Ryzyko nawrotów i progresji w analizowanych podgrupach populacji docelowej .....	31
Tabela 16.	Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa nawrotu w czasie od diagnozy - wyłącznie WLD .....	32
Tabela 17.	Współczynnik prawdopodobieństwa nawrotu dla preparatu Hexvix w zależności od grupy ryzyka na podstawie publikacji Stenzl 2011 .....	32
Tabela 18.	Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa nawrotu w czasie od diagnozy - Hexvix .....	32
Tabela 19.	Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa progresji w czasie od diagnozy .....	33
Tabela 20.	Ryzyko nawrotów dla terapii stosowanych u pacjentów z populacji docelowej analizy .....	33
Tabela 21.	Ryzyko progresji dla terapii stosowanych u pacjentów z populacji docelowej analizy .....	33
Tabela 22.	Rodzaje progresji .....	34
Tabela 23.	Leczenie związane z początkowym TURBT .....	37
Tabela 24.	Częstotliwość monitorowania .....	37
Tabela 25.	Leczenie nawrotów .....	37
Tabela 26.	Leczenie progresji .....	38
Tabela 27.	Koszt preparatu Hexvix .....	39
Tabela 28.	Koszty procedur medycznych .....	40
Tabela 29.	Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej .....	40
Tabela 30.	Koszt wykonania tomografii komputerowej .....	41
Tabela 31.	Koszt różniący zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym .....	41
Tabela 32.	Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) .....	42
Tabela 33.	Schematy chemioterapii wykorzystane w analizie .....	42
Tabela 34.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce .....	43
Tabela 35.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce .....	44
Tabela 36.	Koszt całkowity schematu M-VAC .....	44
Tabela 37.	Koszt całkowity schematu GP .....	44

Tabela 38.	Koszt całkowity schematu GC .....	45
Tabela 39.	Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią .....	45
Tabela 40.	Preparaty zawierające mitomycynę uwzględnione w analizie .....	45
Tabela 41.	Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-06.2014).....	45
Tabela 42.	Koszt całkowity leczenia paliatywnego .....	46
Tabela 43.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2015-2019 – scenariusz aktualny.....	47
Tabela 44.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2015-2019 – scenariusz aktualny.....	48
Tabela 45.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [zł] .....	48
Tabela 46.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [zł] .....	49
Tabela 47.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa [zł] .....	50
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa .....	51
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [zł] .....	51
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Hexvix ze środków publicznych.....	53
Tabela 51.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	65
Tabela 52.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	67
Tabela 53.	Całkowite wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany .....	67
Tabela 54.	Inkrementalne wydatki płatnika [zł] – analiza wrażliwości.....	68
Tabela 55.	Dane dotyczące liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 1999–2011 u osób od 15 roku życia [24] .....	69
Tabela 56.	Charakterystyka populacji z NMIBC na podstawie badania Borkowska 2013 [22] z przypisanym ryzykiem nawrotów i progresji z Millan-Rodriguez 2000 [23].....	70
Tabela 57.	Ryzyko nawrotów i progresji (wg Millan-Rodriguez 2000) dla populacji z badania Borkowska 2013.....	70
Tabela 58.	Oszacowanie udziału wielkości populacji o charakterystyce choroby zgodnej z kwalifikacją do re-TURBT wśród populacji osób z NMIBC .....	72

## 10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Schemat szacowania wielkości populacji analizy w kolejnych latach .....	16
Wykres 2.	Możliwe terapie wśród populacji docelowej analizy .....	17
Wykres 3.	Populacja osób kwalifikujących się do PL .....	29
Wykres 4.	Populacja rozważana w analizie .....	71



## 11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 51.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5	str. 21
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.8	str. 22
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.7	str. 22
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.1.2	str.47
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.3.2	str.48
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.2	str.48
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.3	str.49
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4	str.50
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.12.1.1	str.68
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.2	str.19

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.1.5	str.15
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str.20
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4	str.20
<b>§ 6.3</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz.2.12	str.46
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz.3
<b>§ 6.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.2.11.1	str.39
<b>§ 6.6</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.9	str.61
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz.1.5	str.15

## 12. ANEKS

### 12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 52.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru					Uzasadnienie
Odsetek NMIBC	Wariant A0	77%					Rozdział 2.8.2 strona 24
	Wariant A1	75%					
	Wariant A2	82%					
Odsetek wieloogniskowych zmian wśród pacjentów z rozpoznaniem NMIBC	Wariant B0	49%					Rozdział 2.8.3 strona 25
	Wariant B1	47%					
	Wariant B2	53%					
Rozpowszechnienie preparatu Hexvix	Wariant C0	40%	50%	60%	70%	70%	Rozdział 2.9 strona 29
	Wariant C1	100%	100%	100%	100%	100%	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

**Tabela 53.**

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

Tabela 54.

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

### 12.1.1. Podsumowanie

W wariantcie minimalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości całkowite koszty ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2015 i wzrosną do około [REDACTED] w roku 2019, a wzrost całkowitych wydatków w stosunku do wydatków ponoszonych przy utrzymaniu obecnej sytuacji refundacyjnej wyniesie około [REDACTED] w roku 2015 i około [REDACTED] w roku 2019.

W przypadku wariantu maksymalnego jednokierunkowej analizy wrażliwości całkowite koszty ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2015 i wzrosną do około [REDACTED] w roku 2019, natomiast wzrost całkowitych płatnika publicznego wydatków w stosunku do wydatków ponoszonych przy utrzymaniu obecnej sytuacji refundacyjnej wyniesie około [REDACTED] w roku 2015 i około [REDACTED] w roku 2019.

## 12.2. Populacja docelowa

### 12.2.1. Źródła danych

#### 12.2.1.1. Liczba nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego

W analizie wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na RPM w latach 1999–2011 [24]. Ze względu na sposób przedstawienia danych (podział na grupy wiekowe) niemożliwe było oszacowanie liczby zachorowań wśród osób powyżej 18 roku życia. Z tego powodu, w analizie uwzględniono dane dotyczące zapadalności na RPM wśród osób powyżej 15 roku życia (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Dane dotyczące liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 1999–2011 u osób od 15 roku życia [24]

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
1999	3 746	872	4 618
2000	3 950	949	4 899
2001	3 671	919	4 590
2002	3 849	983	4 832
2003	4 011	1 040	5 051
2004	4 099	1 066	5 165
2005	4 125	1 100	5 225
2006	3 998	1 101	5 099
2007	4 237	1 168	5 405
2008	4 539	1 282	5 821
2009	4 708	1 380	6 088
2010	4 915	1 377	6 292
2011	4 775	1 361	6 136

#### 12.2.1.2. Charakterystyka populacji z NMIBC

W celu wyznaczenia charakterystyki populacji z NMIBC skorzystano z badania Borkowska 2013 [22]. Badanie dotyczy charakterystyki 91 pacjentów z NMIBC (8 kobiet i 83 mężczyzn) ze względu na stadium zaawansowania, stopień złośliwości, liczbę guzów oraz średnicę zmian. Pacjenci ci byli leczeni przy użyciu TURBT w latach 2006–2009 na oddziale urologicznym w Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Pawła II w Bełchatowie. (Tabela 56). Dodatkowo, ponieważ w analizie użyte zostały prawdopodobieństwa ryzyka nawrotów i progresji z publikacji Millan-Rodriguez 2000 [23], każdej grupie pacjentów przypisano ryzyko zgodnie z założeniami przyjętymi w tejże publikacji.

**Tabela 56.**  
Charakterystyka populacji z NMIBC na podstawie badania Borkowska 2013 [22] z przypisanym ryzykiem nawrotów i progresji z Millan-Rodriguez 2000 [23]

Ryzyko nawrotów i progresji (wg Millan-Rodriguez 2000)	Stadium	Stopień złośliwości	Liczba guzów	Średnica	Liczba pacjentów z badania Borkowska 2013
Niskie	Ta	G1	Pojedynczy	< 3 cm	30
Niskie	Ta	G1	Pojedynczy	> 3 cm	4
Niskie	Ta	G1	Wielogniskowy	< 3 cm	6
Niskie	Ta	G1	Wielogniskowy	> 3 cm	4
Umiarkowane	Ta	G2	Pojedynczy	< 3 cm	7
Umiarkowane	Ta	G2	Pojedynczy	> 3 cm	2
Umiarkowane	Ta	G2	Wielogniskowy	< 3 cm	2
Umiarkowane	Ta	G2	Wielogniskowy	> 3 cm	1
Wysokie	Ta	G3	Pojedynczy	< 3 cm	1
Wysokie	Ta	G3	Pojedynczy	> 3 cm	1
Wysokie	Ta	G3	Wielogniskowy	< 3 cm	2
Wysokie	Ta	G3	Wielogniskowy	≥ 3 cm	0
Niskie	T1	G1	Pojedynczy	< 3 cm	1
Niskie	T1	G1	Pojedynczy	≥ 3 cm	1
Umiarkowane	T1	G1	Wielogniskowy	< 3 cm	1
Umiarkowane	T1	G1	Wielogniskowy	≥ 3 cm	2
Umiarkowane	T1	G2	Pojedynczy	< 3 cm	3
Umiarkowane	T1	G2	Pojedynczy	≥ 3 cm	6
Wysokie	T1	G2	Wielogniskowy	< 3 cm	2
Wysokie	T1	G2	Wielogniskowy	≥ 3 cm	2
Wysokie	T1	G3	Pojedynczy	< 3 cm	4
Wysokie	T1	G3	Pojedynczy	≥ 3 cm	7
Wysokie	T1	G3	Wielogniskowy	< 3 cm	0
Wysokie	T1	G3	Wielogniskowy	≥ 3 cm	2

Na podstawie powyższych danych oszacowano udział poszczególnych grup ryzyka nawrotów i progresji w analizowanej populacji (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
Ryzyko nawrotów i progresji (wg Millan-Rodriguez 2000) dla populacji z badania Borkowska 2013

Ryzyko	Populacja ze stopniem złośliwości G3 i/lub stadium T1 i/lub wielogniskowymi dużymi zmianami	Populacja z wielogniskowymi małymi zmianami w stopniu zaawansowania Ta i stopniu złośliwości G1-G2
Niskie	75%	15%

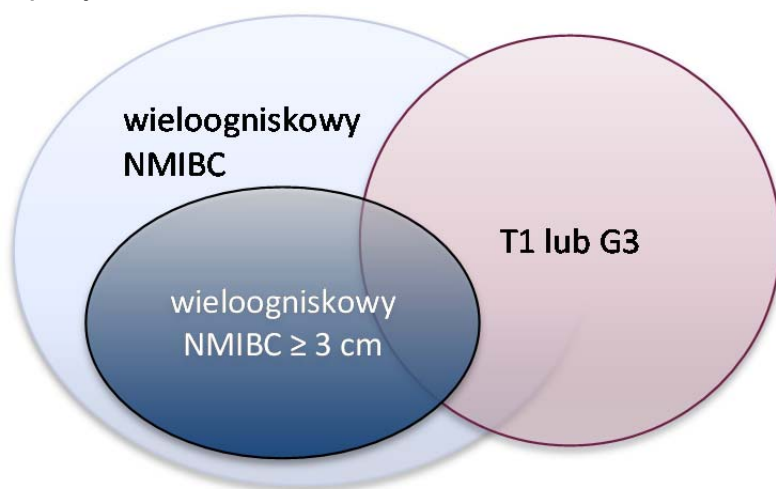
Ryzyko	Populacja ze stopniem złośliwości G3 i/lub stadium T1 i/lub wieloogniskowymi dużymi zmianami	Populacja z wieloogniskowymi małymi zmianami w stopniu zaawansowania Ta i stopniu złośliwości G1-G2
Umiarkowane	25%	33%
Wysokie	0%	53%

### 12.2.2. Analiza danych

Populację osób kwalifikujących się do re-TURBT wyznaczono na podstawie badania Kraśniewski 2007, jednak dodatkowo podjęto próbę wyznaczenia populacji osób kwalifikujących się do zabiegu re-TURBT na podstawie danych dotyczących dokładnej charakterystyki badanych. W tym celu skorzystano z badania Borkowska 2013 [22]. Badanie dotyczy charakterystyki 91 pacjentów z NMIBC (8 kobiet i 83 mężczyzn) ze względu na stadium zaawansowania, stopień złośliwości, liczbę guzów oraz średnicę zmian. Pacjenci ci byli leczeni przy użyciu TURBT w latach 2006–2009 na oddziale urologicznym w Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Pawła II w Bełchatowie. (Tabela 56). Jednak ze względu na fakt, iż populacja ta różni się od populacji przedstawianych w wielu innych badaniach ze względu na częstość występowania raka wieloogniskowego nie skorzystano bezpośrednio z danych przedstawionych w publikacji.

Na wykresie poniżej przedstawiono, w jaki sposób nakładają się poszczególne podgrupy populacji docelowej. Do pierwszego TURBT kwalifikują się pacjenci z wieloogniskowym NMIBC, wśród nich część ma zmiany powyżej 3 cm i te osoby w przypadku wykonania pierwszego TURBT w świetle białym będą kwalifikowały się do re-TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix. Oprócz nich do re-TURBT zostaną zakwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem NMIBC o wysokim stopniu złośliwości (na podstawie dostępnych danych założono, że to G3) lub stopniu zaawansowania T1. (Wykres 4)

**Wykres 4.**  
Populacja rozważana w analizie



Założono, że odsetek pacjentów z wieloogniskowym NMIBC będzie na poziomie wariantu podstawowego analizy, czyli około 49% (badanie Naselli 2012 [20]), natomiast odsetki wieloogniskowych zmian, spośród których średnica co najmniej jednej z nich jest większa niż 3 cm wśród wieloogniskowego NMIBC oraz wśród populacji z G3 lub T1 przyjęto z badania Borkowska 2013 [22]. Na tej podstawie oszacowano, że odsetek populacji z NMIBC kwalifikującej się do wykonania zabiegu re-TURBT to około 55%.

**Tabela 58.**

**Oszacowanie udziału wielkości populacji o charakterystyce choroby zgodnej z kwalifikacją do re-TURBT wśród populacji osób z NMIBC**

Populacja	Odsetek	Badanie
Zmiana $\geq 3$ cm wśród zmian wieloogniskowych	48%	Naselli 2012 [20]
Zmiany wieloogniskowe $\geq 3$ cm wśród zmian T1 lub G3	17%	Borkowska 2013 [22]
Zmiany T1 lub G3	38%	Borkowska 2013 [22]
Zmiany T1 lub G3 lub wieloogniskowe powyżej 3 cm	55%	-

W badaniu Borkowska 2013 [22] populacja osób ze stopniem zaawansowania T1 stanowi około 34%, dodatkowo autorzy podają informację, że wśród zmian NMIBC stopień zaawansowania Ta stanowi 70%. W publikacji autorzy porównują populacje z innych badań analizujących ryzyko nawrotu i progresji wśród populacji NMIBC: Sylvester 2006 [43], Fernandez-Gomez 2011 [44], Pillai 2011 [45]. W publikacji Sylvester 2006 [43] zebrano dane z badań klinicznych trzeciej fazy, łącznie obejmujących 2596 pacjentów. W populacji tej stopień zaawansowania Ta stanowi 55,9%. W publikacji Fernandez-Gomez 2011 [44] przedstawiona jest analiza 1062 pacjentów z NMIBC leczonych z użyciem BCG w czterech hiszpańskich ośrodkach urologii onkologicznej. W populacji tej stopień zaawansowania Ta stanowił zaledwie 20%. W artykule Pillai 2011 [45] przedstawiono dane dotyczące ryzyka progresji i nawrotów u 2596 pacjentów z NMIBC, wśród których stopień zaawansowania stanowił około 71,5%. W publikacji Naselli 2012 [20] u 110 pacjentów stwierdzono stopień zaawansowania Ta, a u 38 T1, a w publikacji Cauberg 2011 [30] u 110 pacjentów stwierdzono stopień zaawansowania Ta, a u 41 stopień zaawansowania T1. Natomiast w publikacji Skrzypczyk 2012 [19] również analizującej polską grupę chorych na NMIBC T1 stanowi aż 77%. W wykorzystanych w analizie badaniach. Ze względu na fakt, iż definicja populacji kwalifikującej się do re-TURBT zależy od stopnia zaawansowania, a odsetki w odnalezionej literaturze znacznie się różnią, zdecydowano się nie uwzględniać w analizie sposobu szacowania populacji kwalifikującej się do re-TURBT, w znacznej mierze zależnej od odsetka osób ze stopniem zaawansowania T1.



### 12.3. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań analizy

Para-metr	Dane			
	Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
Dane dotyczące liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce w latach 1999–2011 u osób od 15 roku życia [24]	1999	3 746	872	4 618
	2000	3 950	949	4 899
	2001	3 671	919	4 590
	2002	3 849	983	4 832
	2003	4 011	1 040	5 051
	2004	4 099	1 066	5 165
	2005	4 125	1 100	5 225
	2006	3 998	1 101	5 099
	2007	4 237	1 168	5 405
	2008	4 539	1 282	5 821
	2009	4 708	1 380	6 088
	2010	4 915	1 377	6 292
2011	4 775	1 361	6 136	

Para-metr	Dane					
	Ryzyko nawrotów i progresji (wg Millan-Rodriguez 2000)	Stadium	Stopień złośliwości	Liczba guzów	Średnica	Liczba pacjentów z badania Borkowska 2013
Charakterystyka populacji z NMIBC na podstawie badania Borkowska 2013 [22] z przypisanym ryzykiem nawrotów i progresji z Millan-Rodriguez 2000 [23]	Niskie	Ta	G1	Pojedynczy	< 3 cm	30
	Niskie	Ta	G1	Pojedynczy	> 3 cm	4
	Niskie	Ta	G1	Wieloogniskowy	< 3 cm	6
	Niskie	Ta	G1	Wieloogniskowy	> 3 cm	4
	Umiarkowane	Ta	G2	Pojedynczy	< 3 cm	7
	Umiarkowane	Ta	G2	Pojedynczy	> 3 cm	2
	Umiarkowane	Ta	G2	Wieloogniskowy	< 3 cm	2
	Umiarkowane	Ta	G2	Wieloogniskowy	> 3 cm	1
	Wysokie	Ta	G3	Pojedynczy	< 3 cm	1
	Wysokie	Ta	G3	Pojedynczy	> 3 cm	1
	Wysokie	Ta	G3	Wieloogniskowy	< 3 cm	2
	Wysokie	Ta	G3	Wieloogniskowy	≥ 3 cm	0
	Niskie	T1	G1	Pojedynczy	< 3 cm	1
	Niskie	T1	G1	Pojedynczy	≥ 3 cm	1
	Umiarkowane	T1	G1	Wieloogniskowy	< 3 cm	1
	Umiarkowane	T1	G1	Wieloogniskowy	≥ 3 cm	2
	Umiarkowane	T1	G2	Pojedynczy	< 3 cm	3
	Umiarkowane	T1	G2	Pojedynczy	≥ 3 cm	6
	Wysokie	T1	G2	Wieloogniskowy	< 3 cm	2
	Wysokie	T1	G2	Wieloogniskowy	≥ 3 cm	2
	Wysokie	T1	G3	Pojedynczy	< 3 cm	4
	Wysokie	T1	G3	Pojedynczy	≥ 3 cm	7
	Wysokie	T1	G3	Wieloogniskowy	< 3 cm	0
Wysokie	T1	G3	Wieloogniskowy	≥ 3 cm	2	

Para-metr	Dane		
Rozkład raka pęcherza moczowego ze względu na naciekanie mięśniówki	Badanie	Nienaciekający mięśniówki	Naciekający mięśniówkę
	<b>Mowatt 2010 [25]</b>	75%	25%
	<b>Kraśniewski 2007 [21]</b>	82%	18%
	<b>Skrzypczyk 2012 [19]</b>	77%	23%

	Badanie	Odsetek	Opis	Czy uwzględniono w analizie
Odsetki osób z TMN wieloogniskowym wśród osób z TMN	<b>Naselli 2012 [20]</b>	49%	Spośród 148 włoskich pacjentów z NMIBC u 33 z 72 leczonych WL i u 39 z 76 leczonych NBI stwierdzono raka wieloogniskowego	Tak (analiza podstawowa)
	<b>Schumacher 2010 [29]</b>	53%	Spośród 238 szwedzkich pacjentów u 127 stwierdzono raka wieloogniskowego	Tak (analiza wrażliwości)
	<b>Cauberg 2011 [30]</b>	47%	Pacjenci z NMIBC, u 21 z 40 pacjentów leczonych NBI i u 54 z 120 pacjentów leczonych WL występował rak wieloogniskowy	Tak (analiza wrażliwości)
	<b>Borkowska 2013</b>	27%	91 pacjentów z NMIBC leczonych w Szpitalu Wojewódzkim im. Jana Pawła II w Bełchatowie w latach 2006-2009	Nie

Populacja kwalifikująca się do re-TURBT

Na podstawie umiejscowienia, liczby i wielkości guzów oraz badania histopatologicznego pacjentów z NMIBC zakwalifikowano do jednej z trzech grup różniących się częstością nawrotów i progresji:

- guzy małego ryzyka (pojedyncze, TaG1, średnica < 3 cm) – 27 osób,
- guzy średniego ryzyka (Ta-T1, G1-G2, średnica ≥ 3 cm, wieloogniskowe) – 109 osób,
- guzy dużego ryzyka (T1G3,CIS,wieloogniskowe z dużą skłonnością do nawrotu) – 10 osób,

Spośród osób z grupy średniego ryzyka oceniono, że u 98 osób wykonanie ponownego zabiegu TURBT może przynieść korzyści terapeutyczne (Kraśniewski 2007 [21]).

	Rok	2015	2016	2017	2018	2019
Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas TURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów	<b>Scenariusz aktualny</b>					
	<b>WLD</b>	100%	100%	100%	100%	100%
	<b>Hexvix</b>	0%	0%	0%	0%	0%
	<b>Scenariusz prognozowany</b>					
	<b>WLD</b>	60%	50%	40%	30%	30%
	<b>Hexvix</b>	40%	50%	60%	70%	70%
	<b>Scenariusz prognozowany AW</b>					
	<b>WLD</b>	0%	0%	0%	0%	0%
	<b>Hexvix</b>	100%	100%	100%	100%	100%

Para-metr	Dane										
	Rok	2015	2016	2017	2018	2019					
Udział zastosowania analizowanej metody diagnostycznej podczas reTURBT u nowo zdiagnozowanych pacjentów	<b>Scenariusz aktualny</b>										
	<b>WLD</b>	100%	100%	100%	100%	100%					
	<b>Hexvix</b>	0%	0%	0%	0%	0%					
	<b>Scenariusz prognozowany</b>										
	<b>WLD</b>	60%	50%	40%	30%	30%					
	<b>Hexvix</b>	40%	50%	60%	70%	70%					
	<b>Scenariusz prognozowany AW</b>										
	<b>WLD</b>	0%	0%	0%	0%	0%					
	<b>Hexvix</b>	100%	100%	100%	100%	100%					
	Estymator Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa nawrotu w czasie od diagnozy - wyłącznie WLD	<b>Nawroty*</b>	<b>3 miesiące</b>	<b>1 rok</b>	<b>2 lata</b>	<b>3 lata</b>	<b>4 lata</b>	<b>5 lat</b>			
<b>Niskie</b>		2,00%	15,00%	10,00%	5,00%	8,00%	7,00%				
<b>Umiarkowane</b>		4,00%	26,00%	13,00%	6,00%	5,00%	3,00%				
<b>Duże</b>		9,40%	39,00%	11,00%	6,00%	2,00%	3,00%				
*czas od diagnozy											
Współczynnik prawdopodobieństwa nawrotu dla preparatu Hexvix w zależności od grupy ryzyka na podstawie publikacji Stenzl 2011	<b>Grupa ryzyka</b>			<b>Współczynnik</b>							
	<b>Niskie</b>			0,561							
	<b>Umiarkowane</b>			0,836							
	<b>Duże</b>			0,752							
	Leczenie związane z początkowym TURBT	<b>Grupa pacjentów</b>	<b>Pierwszy TURBT</b>		<b>Leczenie inicjujące mitomycyną</b>		<b>Kontynuacja leczenia mitomycyną</b>		<b>Leczenie inicjujące BCG</b>		<b>Leczenie podtrzymujące BCG</b>
		<b>PP</b>	<b>N</b>	<b>PP</b>	<b>N</b>	<b>PP</b>	<b>N</b>	<b>PP</b>	<b>N</b>	<b>PP</b>	<b>N</b>
<b>Niskie ryzyko</b>		100%	1	100%	1	0%	8	0%	6	0%	6
<b>Umiarkowane ryzyko</b>		100%	1	100%	1	50%	8	25%	6	25%	18
<b>Duże ryzyko</b>		100%	1	100%	1	100%	8	90%	6	90%	18
PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość											
Częstotliwość monitorowania	<b>Ryzyko nawrotów i progresji</b>		<b>1 rok</b>	<b>2 rok</b>	<b>3 rok</b>	<b>4 rok</b>	<b>5 rok</b>				
	<b>Niskie</b>		4	1	1	1	1				
	<b>Umiarkowane</b>		4	2	2	2	1				
	<b>Duże</b>		4	4	2	2	1				

Para-metr	Dane										
	Ryzyko nawrotów i progresji	TURBT		Leczenie inicjujące mitomycyną		Kontynuacja leczenia mitomycyną		Leczenie inicjujące BCG		Leczenie podtrzymujące BCG	
		PP	N	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N
Leczenie nawrotów	Niskie	100%	1	80%	1	0%	8	0%	6	0%	18
	Umiarkowane	100%	1.3	80%	1	0%	8	25%	6	25%	18
	Duże	100%	2	100%	1	0%	8	90%	6	90%	18

PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość

	Typ progresji	TURBT		Tomografia komputerowa		Chemioterapia neoadjuwantowa		Cystektomia		Opieka paliatywna	
		PP	N	PP	N	PP	N	PP	N	PP	N
Leczenie progresji	Naciekający mięśniówkę RPM	100%	1	100%	1	30%	1	100%	1	0%	1
	Przerzuty	100%	1	100%	1	0%	1	0%	1	100%	1

PP = udział wśród pacjentów. N = częstotliwość

Koszt preparatu Hexvix	Nazwa handlowa	Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
	Hexvix	Hexylis aminolewulinatis hydrochloridum	8 mmol/l (1 zest. + fiol.rozpz.)			

Koszty procedur medycznych	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt punktu	Koszt procedury
	L26	5.51.01.0011026	Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym		52	52 zł
L22	5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka		304	52 zł	15 808 zł

Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej	Kod grupy	Kod procedury	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wycena punktu	Koszt procedury
	Z105	57.32	5.31.00.0000105	Cystoskopia przezcewkowa		20	8,59 zł*

Para-metr	Dane						
Koszt wykonania tomografii komputerowej	<b>Zakres</b>	<b>Kod świadczenia</b>	<b>Nazwa świadczenia</b>	<b>Wartość punktowa świadczenia</b>			
	Tomografia komputerowa	5.03.00.0000070	badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego	30			
		5.03.00.0000095	badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym	40			
		5.03.00.0000071	innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	45			
	Średnia wartość punktowa			38,3			
	Średnia wycena punktu			8,59 zł			
Koszt wykonania procedury			329,00 zł				
Koszt różniący zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym	<b>Koszt różniący oszacowany na podstawie ankiet</b>	<b>Wskaźnik CPI 2013</b>	<b>Koszt różniący</b>				
	69,47 zł	100,9	70,09 zł				
Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ)	<b>Nazwa procedury</b>	<b>Kod produktu</b>	<b>Kod grupy AOS</b>	<b>Wartość punktowa</b>	<b>Koszt punktu</b>	<b>Koszt procedury</b>	
	Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG	5.31.00.0000107	Z107	38	8,59 zł	326,51 zł	
Schematy chemioterapii wykorzystane w analizie	<b>Substancja czynna</b>	<b>Dawka</b>	<b>Schemat podania</b>		<b>Rytm</b>		
	<b>M-VAC</b>						
	metotreksat	30 mg/m <sup>2</sup>	1., 15., 22. dzień		28 dni		
	doksorubicyna (bez doksorubicyny liposomalnej)	30 mg/m <sup>2</sup>	2. dzień				
	cisplatyna	70 mg/m <sup>2</sup>	2. dzień				
	winblastyna	3 mg/m <sup>2</sup>	2., 15., 22. dzień		28 dni		
	<b>GP</b>						
	paklitaksel	200 mg/m <sup>2</sup>	1. dzień				
	gemcytabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15. dzień		28 dni		
	<b>GC</b>						
	cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	1. dzień				
gemcytabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8., 15. dzień		28 dni			

Para-metr	Dane		
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce	<b>Wiek</b>	<b>Średnia masa ciała [kg]</b>	<b>Średni wzrost [cm]</b>
	18–19	63,60 <sup>a</sup>	172
	20–29	68,96	172
	30–39	73,28	172
	40–49	75,05	170
	50–59	75,13	168
	60–69	75,85	167
	70–79	73,17	165
	ponad 80	68,50	162

a) wartość przyjęta na podstawie średniej masy ciała osób w wieku 17–19

Liczba osób w Polsce	<b>Wiek</b>	<b>Liczba osób</b>
	18–19	948 508
	20–29	5 854 195
	30–39	6 123 509
	40–49	4 838 436
	50–59	5 656 651
	60–69	4 171 206
	70–79	2 430 712
	ponad 80	1 443 314
<b>Średnia</b>		

Koszt całkowity schematu M-VAC	Schemat M-VAC	Dawka (mg/m <sup>2</sup> )	Koszt za 1 mg	Koszt dawki substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
	metotreksat	30	0,07 zł	4,03 zł	3	12,08 zł		
	doksorubicyna	30	0,70 zł	39,33 zł	1	39,33 zł	1 872,00 zł	2 101,54 zł
	cisplatyna	70	0,78 zł	102,20 zł	1	102,20 zł		
	winblastyna	3	4,54 zł	25,31 zł	3	75,93 zł		

Koszt całkowity schematu GP	Schemat GP	Dawka (mg)	Koszt za mg	Koszt substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
	paklitaksel	200	1,27 zł	470,63 zł	1	470,63 zł		
	gemcytabina	1000	0,09 zł	165,94 zł	3	497,82 zł	1 404,00 zł	2 372,45 zł

Para-metr	Dane							
Koszt całkowity schematu GC	<b>Schemat GC</b>	<b>Dawka (mg)</b>	<b>Koszt za mg</b>	<b>Koszt substancji czynnej</b>	<b>Liczba podań w cyklu leczenia</b>	<b>Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)</b>	<b>Koszt podania leków</b>	<b>Koszt całkowity schematu chemioterapii</b>
	<b>cisplatyna</b>	75	0,78 zł	109,50 zł	1	109,50 zł	1 404,00 zł	2 011,31 zł
	<b>gemcytabina</b>	1000	0,09 zł	165,94 zł	3	497,82 zł		
Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią	<b>Schemat stosowania</b>						<b>Koszt całkowity</b>	
	<b>średni koszt schematu GC (3 cykle), schemat M-VAC (3 cykle)</b>						6 169,29 zł	
Preparaty zawierające mitomycynę uwzględnione w analizie	<b>Preparat</b>	<b>Dawka</b>	<b>EAN</b>	<b>Cena hurtowa brutto</b>	<b>Limit finansowania</b>	<b>Poziom odpłatności</b>		
	<b>Mitomycin C Kyowa</b>	10 mg	5909990098118	65,21 zł	63,28 zł	bezpłatnie		
	<b>Mitomycin C Kyowa</b>	20 mg	5909990098217	126,56 zł	126,56 zł	bezpłatnie		
Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-06.2014)	<b>Preparat</b>	<b>Dawka</b>	<b>EAN</b>	<b>Sprzedaż mg w okresie 01-06.2014</b>	<b>Średnia ważona cena za mg</b>	<b>Średnia ważona cena za dawkę (40 mg)</b>		
	<b>Mitomycin C Kyowa</b>	10 mg	5909990098118	1 062,15	6,33 zł	253,12 zł		
	<b>Mitomycin C Kyowa</b>	20 mg	5909990098217	1 343,95				
Koszt całkowity leczenia paliatywnego	<b>Schemat stosowania</b>						<b>Koszt całkowity</b>	
	<b>koszt schematu GC (3 cykle)</b>						6 033,94 zł	