

Evalueringsrapport vedrørende

**HAL-vejledt transurethral resektion
af blæretumorer hos voksne patien-
ter med mistanke om ikke-muske-
linvasiv blærekræft**



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Om evalueringsrapporten

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2023 i regi af Behandlingsrådet, og derfor fremgår navnet Behandlingsrådet i rapporten. Anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut primo/medio 2025.

Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts anbefaling vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft.

Proces

Behandlingsrådet besluttede d. 22. juni 2023, at igangsætte evalueringen af HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft, på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra firmaet PhotoCure. Ansøger modtog herefter evalueringsdesignet, som protokol for ansøgningen. Nærværende evalueringsrapport tager udgangspunkt i ansøgning fra PhotoCure, som blev modtaget d. 21.11.2024. Evalueringsrapporten har været i høring hos PhotoCure, og partnerne har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem fagudvalget vedrørende HAL-vejledt TUR-BT og sekretariatet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget består af læger og indkøbsrepræsentant, som har bidraget med afgørende viden om sygdom og behandling indenfor området. Fagudvalget har vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække de fire perspektiver. Sekretariatet har understøttet fagudvalget som proces og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Se fagudvalgets sammensætning på side 79. Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens, samt indhentning af ny empiri, hvor det er relevant.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Behandlingsrådets fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Versionsnummer:
3.6.2025	1.0

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	3.6.2025	Godkendt af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sagsbehandling

Igangsættelse af evaluering	22. juni 2023
Fyldestgørende ansøgning modtaget	21.11.2024
Rådets anbefaling	3.6.2025
Ansøger	PhotoCure
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. evaluering af HAL-vejledt TUR-BT

Indhold

1	Begreber og forkortelser	5
2	Rapportresume	6
3	Baggrund.....	9
3.1	Blærekræft	9
3.2	Sundhedsteknologi til visualisering og resektion af blæretumorer	10
4	Rammer for evalueringen	12
4.1	Evalueringsspørgsmål og PICO	12
5	Litteratursøgning.....	14
5.1	Øvrige kilder.....	16
6	Klinisk effekt og sikkerhed.....	18
6.1	Datagrundlag og analyse.....	18
6.2	Resultatgennemgang	26
6.3	Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet	36
6.4	Fagudvalgets samlede vurdering	41
7	Patientperspektivet	42
7.1	Datagrundlag og analyse.....	42
7.2	Resultatgennemgang	43
7.3	Fagudvalgets samlede vurdering	46
8	Organisatoriske implikationer.....	47
8.1	Datagrundlag og analyse.....	47
8.2	Resultatgennemgang	48
8.3	Fagudvalgets samlede vurdering	53
9	Sundhedsøkonomi	54
9.1	Datagrundlag og analyse.....	54
9.2	Sundhedsøkonomisk analyse og model.....	54
9.3	Budgetkonsekvensanalyse.....	68
9.4	Fagudvalgets samlede vurdering	72
10	Referencer	74
11	Fagudvalgets sammensætning.....	79

1

Begreber og forkortelser

BLC	Blåt lys cystoskopi
CIS	Carcinoma in-situ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Cost-Utility analyse
EQ-5D	EuroQol-5Dimensions
HAL	Hexaminolevuæinatehydrochlorid
HTA	Health Technology Assessment
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MIBC	Muskelinvasiv blærekræft (muscle invasive bladder cancer)
NBI	Narrow band imaging
NMIBC	Ikke-muskelinvasiv blærekræft (non-muscle invasive bladder cancer)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RD	Risiko difference
RR	Relativ risiko
TUR-BT	transurethral resektion af blæretumorer
WLC	White light systoscopy

2

Rapportresumé

Rapportresuméet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør til sammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder.

Evalueringssspørgsmål

Bør HAL-vejledt TUR-BT anvendes fremfor NBI-vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft?

Tabel 1 – Oversigt over resultater

Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget bemærker, at studier der sammenligner HAL- og NBI-vejledt TUR-BT i relation til de prædefinerede effektmål ikke findes. Ansøger har derfor, i overensstemmelse med evalueringsdesignet, sammenlignet HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Kun for effektmålet "tilbagefaldsraten" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning i form af parvis metaanalyse og NMA.

HAL-vejledt TUR-BT kan medføre relevante reduktioner i risikoen for at opleve 'sygdomsprogression' (GRADE: Lav) og 'tilbagefaldsraten af blærekræft' (GRADE: Meget lav), sammenlignet med hvidt lys. For effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft' identificerede ansøger studier der sammenlignede NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. En metaanalyse påviste ingen signifikant ændring i dette effektmål sammenlignet med hvidt lys.

Ansøger foretog en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT for effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', ved brug af en netværks metaanalyse. Resultatet af NMA viste at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion i risikoen for at opleve tilbagefald sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT. En del af evidensen bag NMA'en har ikke været tilgængelig, hvorfor det ikke har været muligt formelt at vurdere tiltroen jf. GRADE.

Der ses ingen relevante forskelle mellem HAL-vejledt TUR-BT eller NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys på effektmålene 'helbredsrelateret livskvalitet' (GRADE: Moderat) og 'komplikationer' (GRADE: Moderat), dog er data er meget sparsomme. Effekten af HAL-vejledt eller NBI-vejledt TUR-BT på antallet af TUR-BT som patienterne undergår, er ikke belyst i den publicerede litteratur. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT på progressionsrisikoen er ikke belyst i den publicerede litteratur.

I supplement til ovenstående betragtninger, bemærker fagudvalget at effekten af HAL-vejledt TUR-BT og NBI-vejledt TUR-BT generelt er usikker, og at datagrundlaget er heterogent. Dette afspejles i at tiltroen til evidensen for mange effektmål er 'lav' til 'meget lav'. Fagudvalget bemærker dog, at

effekten af HAL-vejledt TUR-BT er undersøgt i flere kliniske studier end NBI-vejledt TUR-BT, for så vidt angår den prædefinerede PICO.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmål 'tilbagefaldsraten' kan være bedre end NBI-vejledt TUR-BT, men evidensen er meget usikker. Ydermere kan HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmålet "sygdomsprogression" være bedre end hvidt lys, men evidensen er meget usikker. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT for dette effektmål er ikke belyst i litteraturen. For de øvrige effektmål er der ikke vist forskel mellem metoderne, eller effekten er ikke belyst i litteraturen.

Patientperspektivet

Fagudvalget anerkender, at den eneste patientoplevede forskel på HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at HAL instilleres i blæren en time inden TUR-BT. Fagudvalget bemærker dog, at ansøgers beskrivelse af instillationen, ud fra patientens perspektiv er mangelfuld.

Vedr. tilgængelighed bemærker fagudvalget, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant, dog afviger klinisk praksis (jf. retningslinjer) fra ansøgerens anbefaling.

Opsummerende vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med danske retningslinjer, at de fleste patienter vil betragte ubehaget ifm. instillationen af HAL som underordnet, såfremt HAL på sigt kan forebygge tilbagefald og udvikling af blærecancer.

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget anerkender, at HAL-vejledt TUR-BT er en procedure, som tidligere har været veletableret i Danmark, men gradvist er blevet erstattet af NBI flere og flere steder. Fagudvalget vurderer, at oplæringen af personalet i instillation af HAL og udførelse af HAL-vejledt TUR-BT ikke vil være en udfordring. Fagudvalget vurderer endvidere, at der er en oplæringskurve for operatørerne til opnåelse af optimale resultater, men at denne er sammenlignelig for både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Fagudvalget vurderer, at de største udfordringer ift. de organisatoriske implikationer findes i, at sygeplejerskerne skal bruge ekstra tid til instillation af HAL inden proceduren. Er der tale om handicappede patienter, kan dette være særligt tidskrævende. Dernæst ser fagudvalget en udfordring i, at der skal bruges specielt udstyr til HAL-vejledt TUR-BT, som ydermere delvist løbende skal udskiftes for opretholdelse af høj kvalitet af procedurene. NBI-vejledt TUR-BT har ikke disse udfordringer (med undtagelse af et fast installeret optisk filter i lyskilden).

Sundhedsøkonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at HAL-vejledt TUR-BT er en dyrere intervention sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, med en meromkostning på 7.202 DKK per patient. Denne forskel skyldes primært de ekstra omkostninger til Hexvix samt personaletid til dets installation. Samtidig giver HAL-vejledt TUR-BT en marginal sundhedsmæssig fordel med en ekstra gevinst på 0,095 QALY. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er beregnet til 75.811 DKK/QALY, hvilket angiver den ekstra omkostning pr. vundet QALY ved brug af HAL-vejledt TUR-BT fremfor NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at resultaterne – herunder effektforskellen på 0,095 QALY – er behæftet med betydelig usikkerhed. Derfor kan det ikke med sikkerhed fastslås, at der er en reel forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, selvom tendensen peger i retning af en fordel for HAL-vejledt TUR-BT.

Det understreges, at den betydelige usikkerhed primært skyldes datagrundlaget, som påvist i vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. HAL-vejledt TUR-BT kan potentielt reducere risikoen for tilbagefald, hvilket kan forbedre patienternes livskvalitet og mindske behovet for gentagne behandlinger, men de tilgængelige data er for usikre til at drage en endelig konklusion. Fagudvalget fremhæver desuden, at de anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøgeren har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers budgetpåvirkningsanalyse (BIA) giver et bud på de økonomiske konsekvenser over en femårig periode. Dog afhænger de faktiske udgifter af, hvornår de enkelte afdelinger lokalt skal udskifte udstyr, hvilket kan medføre betydelig variation i omkostningernes tidsmæssige fordeling. Af den grund finder fagudvalget det sandsynligt, at implementeringen vil ske gradvist.

3 Baggrund

3.1 Blærekræft

Blærekræft opstår i urinblæren. Blæren er på indersiden dækket af en slimhinde (mucosa). Mucosaen kan opdeles i et urinvejsspecifikt overgangsepitel (urothelium, engl.: Transitional epithelium), der har en kraftig barrierefunktion overfor blærens lumen, hvori urinen bliver opsamlet. Direkte underliggende et tyndt lag bindevæv, den såkaldte lamina propria mucosae. Blærekræft opstår i 95 pct. af tilfældene som tumorer i slimhinden, med udgangspunkt i urotelceller (engl.: transitional cell carcinoma, TCC, eller urothelial carcinoma, UC).

I 2020 blev blærekræft identificeret som den ottende mest udbredte kræfttype i Europa, hvilket forårsager anslået 67.289 dødsfald hvert år [1]. Blærekræft inddeles i to typer: muskelinvasiv blærekræft (MIBC) og ikke-muskelinvasiv blærekræft (NMIBC). 75% af alle tilfælde med blærekræft er ved diagnosen ikke-muskelinvasive NMIBC, og stadieinddeles i: stadium Ta (ikke-invasive, polypøse tumorer begrænset til urothelium, ca. 50%); stadium Tis (flade, ikke-invasive slimhindeforandringer med en høj grad af cellulære forandringer (dysplasi, også kaldet carcinoma in-situ (CIS); stadium T1 (tumorer invasive i lamina propria/submucosa) [2,3]. Terminologien NMIBC er misvisende, fordi ordet cancer - "kræft" i dansk sprogbrug - normalt forudsætter invasive forandringer. Således er kun stadium T1 egentlig "kræft", mens stadier Ta og Tis kan betegnes som forstadier til blærekræft. Dette er også almindelig kutyme i Danmark; NMIBC er imidlertid etableret i den internationale litteratur. Det nævnes her, fordi ordet "kræft" har stor betydning for patienternes bekymringer og dermed livskvalitet, samt for patienternes holdning til, hvor aggressive behandlinger de vil give samtykke til. Fælles for NMIBC er, at forandringerne er tilgængelige for lokalbehandling i blæren, mens MIBC kræver mere radikal behandling. Lokalbehandling omfatter kirurgiske procedurer kaldet transurethral resektion af blæretumor (TUR-BT) og/eller blæreskylninger med immunterapi eller cytostatika.

NMIBC har en høj tilbagefaldsrate (op til 80% af patienterne) [4,5]. Tilbagefaldene kan skyldes ufuldstændig fjernelse ved den primære TUR-BT, men også ofte usynlige forstadier omkring den oprindelige tumor eller mere udbredt i urotelet. Dette kan påvises i mere end 50% af tilfældene ved biopsitagning af "normalt" udseende slimhinde (såkaldte selected-site biopsier), eller ved metoder der forbedrer visualiseringen såsom BLC eller Narrow-band imaging (NBI). Carcinoma in-situ (CIS) er ofte ledsagende til andre blæretumorer, og ofte svært synligt i almindelig hvidt lys. Incidensen af CIS er således stærkt afhængig af, hvor intensivt man leder efter det, og angives mellem 2 og 20% af alle NMIBC, ved stadium T1 og tumorer af høj malignitetsgrad op til 50%. Tilbagefald hænger sammen med risiko for udvikling (progression) til muskelinvasiv blærecancer (MIBC) – uden recidiv ingen progression. Risikoen for progression er relateret til tumorstadie (herunder dybden af invasion i lamina propria/ submukosa og tilstedeværelse af lymfovaskulær invasion), malignitetsgrad, tumorstørrelse, tilstedeværelse og udbredelse af CIS, multifokalitet, og recidivtendens, og varierer mellem 1% (low risk) og 45% (very high risk) ved 5 års opfølgning. MIBC er en aggressiv kræftform og har en høj risiko for spredning til lymfeknuder eller andre organer (metastaser), og dermed cancerrelateret død. Derfor anbefales fjernelse af blæren (cystektomi) for NMIBC med den højeste risiko for progression [4,5].

I Danmark lever ca. 20.000 patienter med blærekræft, og årligt diagnosticeres ca. 2.000 nye tilfælde af blærekræft [6]. Sygdommen optræder hos begge køn, med en overrepræsentation af mænd, hyppigst mellem 50 og 80 år [7,8]. Årligt dør ca. 500 danskere af blærekræft. Overlevelse efter

blærekræft afhænger især af tilstedeværelsen eller fraværet af metastaser. Den gennemsnitlige 5-årige overlevelseshastighed for personer med blærekræft i Danmark er 78% [6].

3.1.1 Diagnose og behandling

Hyppigste symptomer på NMIBC er blod i urinen og/eller irritation i blæren. Symptomer kan forveksles med blærebetændelse, og blærebetændelse forekommer også hyppigt sammen med blærecancer. Nogle patienter er symptomfrie, indtil sygdommen er fremskreden. Den indledende vurdering af patienten, der præsenteres med symptomer på blærekræft, omfatter sygehistorie og fysisk undersøgelse, billeddiagnostisk undersøgelse og en diagnostisk cystoskopi. Ved diagnostisk cystoskopi føres en tynd bøjelig kikkert op igennem urinrøret til blæren. Ved undersøgelsen ses eventuelle forandringer i slimhinden, blærekræft, forsnævninger eller udposninger [8,9]. Det er muligt at tage vævsprøver af suspekte slimhindeforandringer ved den diagnostiske cystoskopi. Fastholdes mistanke om blærekræft, foretages diagnostisk og ofte terapeutisk TUR-BT.

Transurethral resektion af blæretumor (TUR-BT)

Transurethral resektion af blæretumor er standardbehandling til NMIBC. Proceduren har til formål, om muligt, at fjerne blæretumoren, men også at bestemme dybden af invasion og om tumoren er vokset ind i muskulaturen. Endvidere undersøges for multifokalitet og tilstedeværelse af ledsagende slimhindeforandringer, herunder carcinoma in-situ (CIS). Fuldstændig fjernelse af alle synlige læsioner under en patients første TUR-BT er en vigtig faktor for prognosen. TUR-BT involverer brugen af et rigidt cystoskop med udstyr til blæreskylning, fjernelse af læsioner og koagulering af slimhindeforandringer eller blødende kar (resektoskop). Et resektoskop har en større diameter end et fleksibelt cystoskop og bruges i en operationsstue med patienten i fuld bedøvelse. De fjernede tumorer sendes til patologisk undersøgelse for at bekræfte tilstedeværelsen af kræft eller forstadier, samt for at give information om stadiet, malignitetsgrad, multifokalitet og tilstedeværelse af ledsagende CIS. Ofte anbefales efterbehandling af blæren for usynlige forstadier, med blæreskylninger med immunterapi eller cytostatika. I nogle tilfælde kan der være behov for en anden TUR-BT-procedure for at sikre komplet fjernelse eller stadiet. Ved invasiv resttumor, meget høj progressionsrisiko eller MIBC er TUR-BT ofte ikke tilstrækkeligt og man anbefaler at blæren fjernes ved en cystektomi [9,10].

3.2 Sundhedsteknologi til visualisering og resektion af blæretumorer

I flere årtier har TUR-BT guidet af hvidt lys været standardmetoden til at visualisere og fjerne blæretumorer. Denne konventionelle metode er pålidelig til påvisning af større polypøse tumorer. Imidlertid kan små polypøse tumorer og læsioner, der er flade, såsom CIS, blive overset, og disse oversete læsioner kan give anledning til tilbagefald. Derudover har anvendelsen af TUR-BT guidet af hvidt lys visse begrænsninger med hensyn til at differentiere mellem inflammation og malignitet, samt definering af tumorens udbredelse. Disse problemer har ført til udviklingen af nye teknologier for at forbedre tumordetektionen og -resektionen.

De danske retningslinjer anbefaler tre metoder, TUR-BT guidet af hvidt lys, *narrow band imaging* (NBI) vejledt TUR-BT eller TUR-BT vejledt af fluorescerende middel som Hexaminolevulinat (BLC). NBI og BLC er forbedrede visualiseringsmetoder til udførelse af TUR-BT, der hjælper med at gøre tumorer og dens kanter mere synlige, hvilket muliggør en mere komplet resektion [7,9]. Derudover identificeres små satellittumorer og flade forandringer som CIS lettere. Dette kan betyde mere komplet fjernelse, men også give anledning til efterbehandling med blæreskylninger. Begge skulle gerne reducere recidivtilbøjeligheden. Endelig kan suspekte slimhindeforandringer afkræftes som ikke-

maligne, hvilket kan reducere omfanget af bioptering og koagulation i blæren og hertil knyttede komplikationer og ubehag for patienten.

Narrow Band Imaging

Hvidt lys, der konventionelt bruges til TUR-BT, er sammensat af alle bølgelængder af lys, der er synligt for øjet. NBI-teknologi bruger et specielt filter, der fjerner de røde bølgelængder, og kun smalle båndbredder af blå (440-460 nm) og grøn (540-560 nm) udsendes. Det blå-grønne lys absorberes af hæmoglobin i blodet inde i tumorens blodkar, hvilket får dem til at se mørkere ud. NBI-teknologi kræver ikke indføring af et middel i blæren. En funktion på cystoskopet giver kirurgen mulighed for at skifte mellem hvidt lys og NBI under TUR-BT-proceduren [9].

Hexaminolevulinatehydrochlorid

Nedenstående afsnit beskriver den intervention der undersøges i indeværende evaluering.

Brugen af et fluorescerende middel, der får kræftceller til at fluorescere under blå-violet lys, er et supplement til det konventionelle hvide lys, der almindeligvis bruges under TUR-BT. Flere undersøgelser har vist, at denne metode, kendt som blåt lys cystoskopi (BLC) eller HAL-vejledt TUR-BT, muliggør påvisning af flere tumorer, især CIS. Den potentielt forbedrede påvisningsrate forventes at gavne patienter ved en mere komplet resektion af tumorerne, hvilket hjælper med at reducere risikoen for tilbagefald og forbedre sygdomsfri overlevelse [2,9,11]. Oprindeligt blev 5-ALA anvendt, men da det gives oralt før TUR-BT og derved kræver flere timer for at nå tumorcellerne, blev HAL udviklet. HAL er kemisk beslægtet med 5-ALA og udviklet til at blive instilleret direkte i blæren gennem et kateter. Efter instillering trænger HAL-opløsningen gennem kræftcellernes membran og interagerer med hæm-biosyntesen, hvilket fører til intracellulær ophobning af fotoaktive porfyriner (PAP). PAP'erne akkumuleres selektivt i hurtigt voksende celler som tumorceller. Efter en time lyser disse celler pink under blå-violet lys (bølgelængder på 380-440 nm), hvilket muliggør en tydelig adskillelse mellem kræftvæv og omgivende normalt væv. Cystoskopet, der bruges til HAL-vejledt TUR-BT, tillader kirurgen at skifte mellem hvidt lys og blå-violet lys under proceduren [9]. Den potentielt forbedrede visualisering og påvisning af tumorgrænser under TUR-BT kan resultere i en mere komplet resektion, en mere præcis diagnose og reduceret risiko for kort- til langvarigt tilbagefald af tumorer [12-15].

4 Rammer for evalueringen

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende HAL-vejledt TUR-BT og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringsforslag. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

4.1 Evalueringsspørgsmål og PICO

Evalueringsspørgsmål 1

Bør HAL-vejledt TUR-BT anvendes fremfor NBI-vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blære-kræft?

Med evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen vedrørende HAL-vejledt TUR-BT bedst understøttes af den PICO, der er angivet i Tabel 1. PICO indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, samt hvilken setting, som analysespørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevante forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om HAL-vejledt TUR-BT bør anbefales. I afsnit 4 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO

PICO	Specifikation	
Population:	Voksne patienter (≥ 18) med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft	
Intervention:	HAL-vejledt TUR-BT	
Komparator:	NBI-vejledt TUR-BT	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	Forskel i gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet målt med valideret psykometrisk instrument (f.eks EQ-5D) mellem grupperne	Fastsat i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten, se afsnit 6.2.1.
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk)	Forskel i andel af patienter som oplever tilbagefald mellem grupperne	5 %-point ved 12 måneders opfølgningstid

Antal TUR-BT per patient (kritisk)	Forskel i gennemsnitligt antal TUR-BT per patient	1 TUR-BT inden for 3 års opfølgningstid
Sygdomsprogressionsraten (vigtig)	Forskel i andel af patienter som oplever sygdomsprogression mellem grupperne	2 %-point inden for 5 års opfølgningstid
Komplikationer (<i>adverse events</i>) (vigtig)	Forskel i andel patienter der oplever en hvilken som helst komplikation mellem grupperne	5 %-point ved 12 måneders opfølgningstid

4.1.1 Særlige afgrænsninger

Jævnfør evalueringsdesignet for indeværende evaluering, havde fagudvalget ikke kendskab til studier, der sammenlignede HAL-vejledt TUR-BT med NBI-vejledt TUR-BT, hvorfor ansøger blev opfordret til at foretage en indirekte sammenligning. Ydermere, hvis en sådan sammenligning ikke kunne foretages, måtte ansøger besvare evalueringsspørgsmålet ved brug af studier, der sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys cystoskopi (WLC).

5

Litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet, foretog sekretariatet, i samarbejde med fagudvalget, en systematisk litteratursøgning, der havde til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi.

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, foretages den systematiske litteratursøgning i tre faser. Først søges der efter eksisterende HTA-rapporter. Som det fremgår af evalueringsdesignet, er der ikke identificeret eksisterende HTA-rapporter som helt eller delvist kan besvare evalueringsspørgsmålet. Fagudvalget har derfor foretaget en søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur som ansøger har fået stillet til rådighed. Jævnfør evalueringsdesignet skulle besvarelsen baseres på randomiseret lodtrækningsforsøg (RCT) eller systematiske oversigtsartikler af denne studietype.

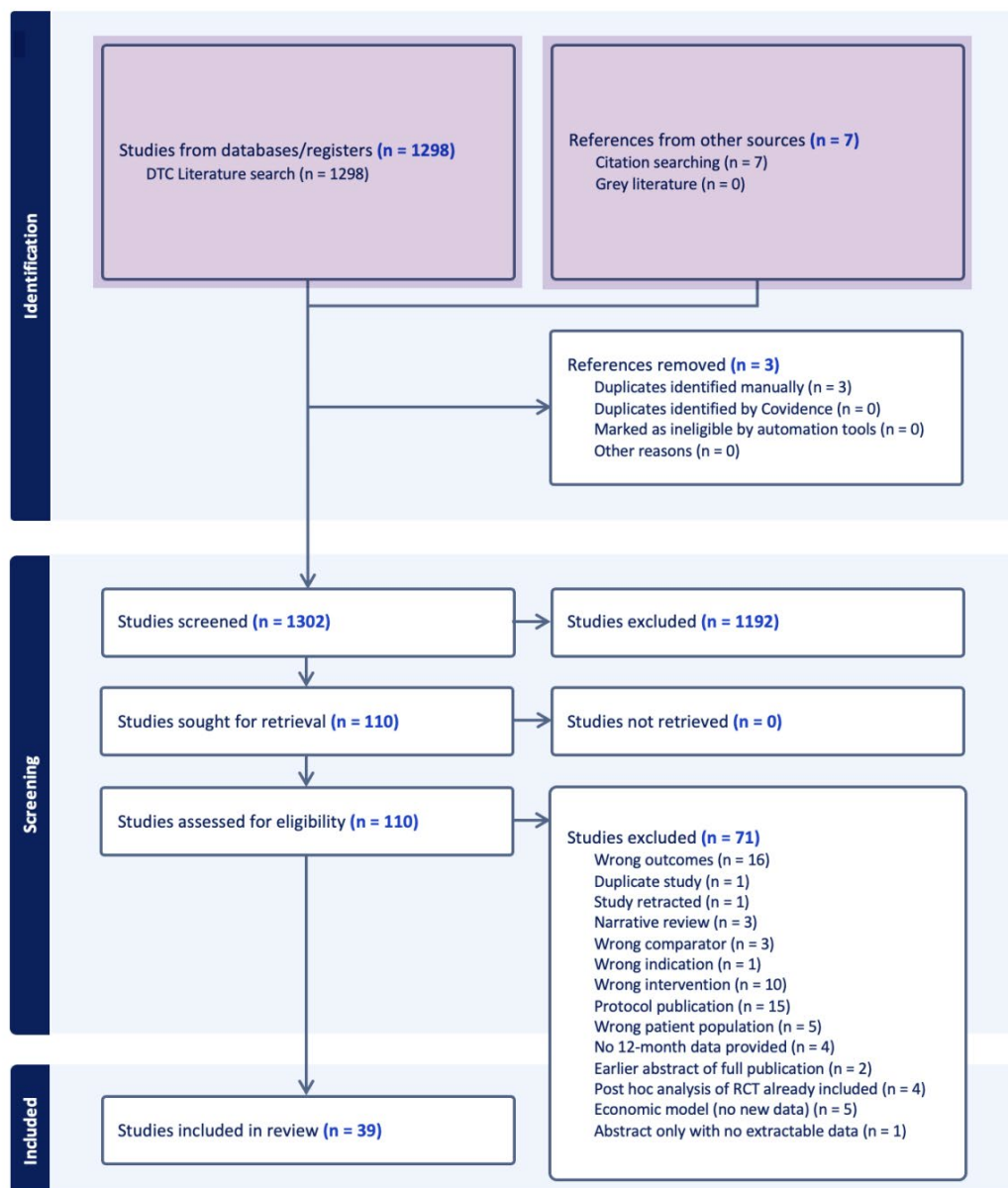
I ansøgning beskrives følgende vedr. håndteringen af den systematiske litteratursøgning:

"The Systematic Literature Review (SLR) resulted in 39 relevant studies out of the 1298 identified by the Expert Committee based on the research question and PICO criteria which assessed recurrence at 12 months, progression, HRQoL and/or safety. All other studies, including diagnostic only studies or studies not including one or more of these end-points, were eliminated. 32 summarises the eliminated studies and the rationale for exclusion."

Ansøgningen afsnit 4.1 side 24

Ansøger redegør yderligere for selektion af studier til perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed. Denne argumentation beskrives ikke yderligere her, men i afsnittet om perspektivet.

Ansøger har vedlagt nedenstående PRISMA-diagram, i ansøgningens afsnit 4.1 side 25, der beskriver screeningen af litteraturen:



Figur 1 - PRISMA-diagram der beskriver ansøgers selektion af studier til evalueringen. Af diagrammet fremgår det at 39 studier inkluderes til besvarelse af evalueringsdesignet.

Ydermere indeholder ansøgningens side 29 følgende tabeller der beskriver typen af litteratur der er inkluderet, samt hvilket perspektiv disse benyttes i:

Tabel 3 – Oversigt over studiedesigns på litteratur der er inkluderet i denne evaluering.

Design	RCTs	Meta-analyses	Observational	Retrospective	Economic	TOTAL
HAL vs WLC	10	7	3	3	1	24
NBI vs WLC	3	4	2	-	1	10
HAL vs NBI	-	5	-	-	-	5
TOTAL	13	16	5	3	2	

Tabel 4 – Ansøgers beskrivelse af den litteratur der benyttes til at besvarer hvert perspektiv.

	Clinical effectiveness and safety	Patient perspective	Organisational implications	Health economics
Studies	[1 – 14] [16-19*]	[53, 69, 89, 90-92]	[16, 69]	[1-14] [19, 80, 82, 95]
	[38, 62, 76-77]			[101-104] [110, 111]
	[93]			[113-117]
				[110] – [114]
Other data**	Expert opinion		Data on file	Expert opinion
			Expert opinion	

**16-19 are included for comparative purposes only*

***For other sources (e.g. data-on-file or scientific opinions), see the subsection(s) in which the data is described.*

Fagudvalget bemærker, at der fremgår 44 referencer af tabellen ovenfor, mens PRISMA-diagrammet beskriver udvælgelsen af 39 studier, altså indeholder ovenstående også kilder som ansøger har fremsøgt udenom den systematiske litteratursøgning. Disse kilder beskrives i næste afsnit.

Ansøgningens beskrivelse af selektion af studier til perspektiverne Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer findes ikke i ansøgningen. Yderligere fremgår det af ansøgningens tabel 13 og 15 at disse perspektiver er besvaret ved brug af enten data-on-file eller studier som ikke formelt er inkluderet i evaluering jf. Figur 1. En yderligere vurdering af dette følger under de respektive perspektiver.

Vedrørende selektion af publiceret litteratur til perspektivet Sundhedsøkonomi beskriver ansøgningen følgende:

" Literature searches identified seven potentially relevant published economic analyses assessing the impact of different imaging strategies used alongside TUR-BT [6, 79, 96-100]. Three were cost-utility analyses, one was a cost-benefit analysis and three were pure cost analyses. All of the identified models compared the use of BLC-assisted TUR-BT vs standard WLC-assisted TUR-BT – none included an assessment of NBI-assisted TUR-BT. Equally, there were no analyses carried out from a Danish perspective."

Ansøgningens afsnit 8.1 side 48

Det bemærkes, at der af Tabel 3 stadig fremgår nogle af de referencer, der i ovenstående argumenteres for at ekskludere. Det formodes, at resterende referencer under Sundhedsøkonomi i Tabel 3, referer til studier der bruges som inputs i ansøgers egen sundhedsøkonomiske model.

Fagudvalgets vurdering af selektion af studier:

Fagudvalget bemærker at ansøgers beskrivelse af selektionen af litteratur til perspektiverne Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer er mangelfuld. Fagudvalget har dog umiddelbart ikke har kendskab til yderligere relevant litteratur som kan besvare evalueringsspørgsmålet fsva. alle fire perspektiver, og anser derfor risikoen for at relevant litteratur er gået tabt i selektionsprocessen som lille.

5.1 Øvrige kilder

Udover litteratur identificeret i den systematiske litteratursøgning, benytter ansøger sig ligeledes af litteratur der er fremkommet af andre kilder. Dette er i form af interviews med en kliniker, samt brug

af produktresuméet for Hexvix (HAL), som er benyttet i perspektivet Organisatoriske implikationer. Yderligere har ansøger benyttet nuværende danske kliniske retningslinjer, samt flere publicerede studier, som er identificeret via ikke-systematisk litteratursøgning. Af Tabel 5 fremgår litteratur fra ikke-systematisk litteratursøgning, samt i hvilket perspektiv ansøger benytter materialet.

Tabel 5 - Evidens der ikke er fremkommet af den systematiske litteratursøgning

Reference	Reference i ansøgning	Type	Brugt i perspektiv
Hexvix, pulver og solvens til intravesical opløsning 85 mg [16]	[35]	Produktresumé	Patientperspektiv Organisatoriske implikationer
Interview med dansk urolog [17]	[69]	Interview	Patientperspektiv Organisatoriske implikationer
DaBlaCa – Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer [18]	[53]	Klinisk retningslinje	Patientperspektiv
Kowalski et al., 2014 [19]	[89]	Tværsnitstudie / mixed methods	Patientperspektiv
Erikson et al., 2020 [20]	[90]	Kohorte studie	Patientperspektiv
Jang et al., 2016 [21]	[91]	Kohorte studie	Patientperspektiv
Jin et al., 2023 [22]	[92]	Retrospektivt kohorte studie	Patientperspektiv
Information fra dansk register [17]	Uklart ¹	Registerdata	Organisatoriske implikationer

Vurdering af hvordan ovenstående litteratur er anvendt i de respektive perspektiver fremgår af senere afsnit.

¹ Referencen er angivet som [69] i ansøgningen. Dog referer dette til interviewet med den danske urolog. Det er derfor uklart hvad slags data der er tale om.

6

Klinisk effekt og sikkerhed

6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er baseret på den litteratursøgning, som præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier, samt hvordan data er behandlet og analyseret.

6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

I ansøgning beskrives selektionen af studier til Klinisk effekt og sikkerhed således:

"As per the research question and PICO criteria, only studies assessing recurrence at 12 months, progression, HRQoL and/or safety were retained: all other studies, including diagnostic-only studies or studies not including one or more of these end-points, were eliminated. A total of 39 studies out of the 1298 identified by the Danish Treatment Council for Systematic Literature Review (SLR) were retained for inclusion in this analysis.

As per the Methods Guide and as requested by the Expert Committee, the clinical effect and safety analyses were based on randomized controlled trials. Existing meta-analyses of RCTs were considered if appropriate and relevant. Of the retained studies, 13 were RCTs, 10 of which compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT. None compared HAL with NBI.

A total of 16 meta-analyses were identified."

Ansøgningens side 26

I overensstemmelse med evalueringsdesignet, udelukkes studier, der ikke er randomiserede (RCT). Systematiske oversigtsartikler hvor søgning er mere end 5 år gammel, er ligeledes ekskluderet:

"For the clinical and safety analysis, as per the Danish Treatment Council Methods Guide and Expert Committee request, only RCTs were used. Of the 39 retained studies, 13 were RCTs, 10 of which compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [1-4,6,7,9,10,19]. One RCT [19] involved additional follow up [5] and re-analysis [8]. None compared HAL-guided TUR-BT with NBI-guided TUR-BT. Although ultimately retained for the analyses for scenario purposes, two of the three RCTs comparing NBI-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [11-13] failed to demonstrate clinical benefit.

The SLR identified 16 publications that included meta-analyses/ITC's of the RCT data that were relevant to both the clinical question and PICO criteria, and which could be considered as appropriate to include as the comparative evidence. Seven of these [20-26] were carried out with a literature review that was more than 5 years old (range 2012 – 2016), so were not considered appropriate for this purpose. Of the remaining nine, five [15, 28-31] included at least one study with the wrong intervention, and one analysis compared NBI with WLC which included data from one RCT which only presented recurrence data for around one third of the patients [27]. The remaining three [16-18] did not include an RCT comparing HAL with WLC conducted published in 2021 [6]."

Ansøgningens side 26

Ansøger konkluderer hermed, at alle identificerede systematiske oversigtsartikler, har begrænsninger, som vanskeliggør deres inklusion i evalueringen. Ansøger bemærker, at den systematiske oversigtsartikel, Maisch et al., 2022 [23], ikke inkluderer studier som vurderes upassende, men blot mangler data fra Heer et al., 2022 [24], som er et større RCT, der er publiceret efter oversigtsartiklen er publiceret, og som rapporterer data for, blandt andet, effektmål 'Tilbagefaldsrate'. Denne artikel bliver derfor grundlag for ansøgers egen analyse for dette effektmål, ligesom Maisch et al., 2022 [25] også opgør data for effektmålet 'Progression'.

Tabel 6 beskriver væsentlige karakteristika ved den evidens som ligger til grund for ansøgers besvarelse af perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed.

Tabel 6 – Væsentlige karakteristika af de inkluderede studier. NMIBC: *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*. SD: Standardafvigelse. RCT: Randomiseret lodtrækningsforsøg. PDD: *Photodynamic diagnosis*. WL: Hvidt lys. EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Skala til risikostratificering).

Studie	Reference	Studiedesign	Brugt i effektmål	Opfølgningstid	Intervention / Komparator, N	NMIBC-type	Alder, gennemsnit (SD)	Tumorkarakteristika
ISRCTN84013 636	Heer et al., 2022 [24]	RCT	Helbredsrelateret livskvalitet, Komplikationer, Tilbagefaldsraten	Op til 5,5 år	PDD: 209	Primær	71 (11) / 70 (10)	EORTC: - Mellem 88% (184) - Høj: 8,1% (17)
					WL: 217		70 (10)	EORTC: - Mellem: 87,6% (190) - Høj: 6,9% (15)
Projekt nummer 1287/2008	Dragoescu et al., 2011 [26] Dragoescu et al., 2017 [27]	RCT	Tilbagefaldsraten	5 år	HAL: 57	Primær	59,4 (9,9) / 60,3 (10,2)	Ta 30,4% T1 69,1%
					WL: 56		60,3 (10,2)	Ta: 28% T1: 72%
		RCT	Tilbagefaldsrate	6 uger	HAL: 223	Primær	64 (32-86)	pTa: 64,8% (114)

Geavlete 2010	Geavlete et al., 2010 [28]							pT1: 22,2% (39)
					WL: 223			pTa: 65,4% (104) pT1: 23,3% (37)
Geavlete 2012	Geavlete 2012 [29]	RCT	Tilbagefaldsrate	24 uger	HAL: 181	Primær og recurrent	66,8 (31-85)	
					WL: 181			
Geavlete 2021	Geavlete 2021	RCT - Poster	Tilbagefaldsraten	-	-	-	-	-
					-	-	-	-
Gkritisios 2014	Gkritisios 2014 [30]	RCT	Tilbagefaldsraten	40 måneder	HAL: 54	Primær og recurrent	66 (-)	Ta: 48,1% (26) T1 & CIS: 14,8% (8)
					WL: 50		68,2 (-)	Ta: 42% (21) T1 & CIS: 18% (9)
Hermann 2011	Hermann et al., 2011 [31]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	HAL: 68	Primær og recurrent	71 (35-96)	Ta: 95,5% (65) T1: 3% (2)
					WL: 77		69 (41-92)	Ta: 96% (74) T1: 4% (3)
Karaolides 2012	Karaolides et al., 2012 [32]	RCT	Sygdomsprogression, Tilbagefaldsraten	18 måneder	HAL: 41	Primær og recurrent	66,3 (37-82)	CIS: 12,1% (5)
					WL: 45		63,8 (39-88)	CIS: 6,66% (3)

Montanari 2012	Montanari et al., 2012 [33]	RCT	Tilbagefaldsraten	-	NBI: 54	Primær og recurrent	-	-
					WL		-	-
Naito 2016	Naito et al., 2016 [34]	RCT	Komplikationer, Tilbagefaldsraten	12 måneder	NBI: 484	Primær	66,7 (12,3)	G1: 35,5% (155) G2: 34,1% (149) G3: 30,4% (133)
					WL: 481		65,8 (12,5)	G1: 33,8% (144) G2: 34% (145) G3: 32,2% (137)
Naselli 2012	Naselli et al., 2012 [35]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	NBI: 76	Primær og recurrent	70,8 (10,3)	Ta & CIS: 76,3% (58) T1: 26,7% (18)
					WL: 72		71,6 (12,4)	Ta & CIS: 72,2% (52) T1: 27,7% (20)
Neuzillet 2014	Neuzillet et al., 2014 [36]	RCT	Tilbagefaldsraten	6 uger	HAL: 72	Primær	74 (10,3)	T0: 4,2% (3) Ta-T1: 56,9% (41) T≥2: 13,9% (10)
					WL: 79		74 (10,4)	T0: 6,3% (5) Ta-T1: 60,8% (48)

								T≥2: 20,3% (16)
O'Brien 2013	O'Brien et al., 2013 [37]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	HAL: 129	Primær	68 (31-95)	CIS: 0 High grade: 49% (48)
					WL: 120		68 (29-90)	CIS: 1 High grade: 43% (38)
Stenzl 2010	Stenzl et al., 2010[38] Kamat et al., 2016[39] Grossman et al., 2012 [40]	RCT	Tilbagefaldsraten	9 måneder	HAL: 271	Primær og recurrent	66 (12)	-
					WL: 280			-

Neuzillet et al., 2014 [36] er oprindeligt ekskluderet i den systematiske litteratursøgning grundet for kort opfølgningstid, men anvendes til effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', med den begrundelse at hazard ratio'er (HR) er uafhængige af tid. Det samme gør sig gældende for studiet af Geavlete et al., 2010 [28].

For effektmålet 'Tilbagefaldsrate' har ansøger udarbejdet en netværks metaanalyse (NMA). Denne analyse er udarbejdet på baggrund af en anden systematisk litteratursøgning (se ansøgningens appendiks 1), som er foretaget i 2022. I denne analyse inkluderer ansøger studiet Montanari et al., 2012 [33] som ikke er inkluderet fra den systematiske litteratursøgning som er foretaget af fagudvalget i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet. Montanari et al., 2012 [33] fremgår heller ikke som værende ekskluderet på baggrund af fuldttekstscreeningen (se ansøgningens side 100), og det er dermed uklart hvorfor denne ikke er benyttet i ansøgers andre analyser. Montanari et al., 2012 [33] har ikke været tilgængelig i udarbejdelsen af denne rapport, da forlagets hjemmeside ikke virker.

Fagudvalgets vurdering af litteraturscreening og inkluderede studier:

Fagudvalget bemærker at de ikke har kendskab til andre relevante studier, som burde havde været inkluderet i ansøgningen, for at belyse HAL-vejledt TUR-BT kliniske effekt og sikkerhed. Dog påpeger fagudvalget, at ansøger netværksmetaanalyse inkluderer flere studier, som sekretariatet ikke har kunne få adgang til, eller som kun er publiceret som abstrakt. Dette vanskeliggør fagudvalgets vurdering af sammenligneligheden mellem de inkluderede studier, samt vurdering af risikoen for bias i disse studier. På trods af ovenstående vurderer fagudvalget, at ansøgers selektion af studier er acceptabel.

6.1.2 Databehandling og analyse

Mængden af evidens varierer på tværs af effektmålene, og derfor benytter ansøger forskellige analytiske metoder til at beregne relevante effektforskelle. Nedenfor gennemgås de metoder ansøger benytter i ansøgningen, samt fagudvalgets vurderinger af de valgte tilgange.

For at belyse effektmålet 'Tilbagefaldsrate' har ansøger gennemført flere analyser. Der er gennem den systematiske litteratursøgning identificeret litteratur der sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med WLC, samt studier der sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med WLC. Ansøger har gennemført en parvis metaanalyse af studier der belyser hver sammenligning.

For sammenligning mellem HAL og NBI har ansøger opdateret en metaanalyse fra Maisch et al., 2021 [23], med ét studie som er publiceret efter metaanalysen. Ansøger beskriver yderligere at de inkluderer studierne af Neuzillet et al., 2014 [36] samt Geavlete et al., 2010 [28], dog er disse allerede inkluderet i analysen af Maisch. Analysen er foretaget som 'random-effects' metaanalyse af hazard ratio'er (HR). Ansøger beskriver metaanalyserne således:

"In order to be consistent with the original Cochrane methodology, inverse variance frequentist pooling of study-level hazard ratios was undertaken. Both fixed and random effects models were considered – in the context of significant heterogeneity, the random effects model results were used as primary output. All meta-analyses were carried out using MedCalc v22.021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium)."

Ansøgningens side 126

Da der findes studier der belyser begge førnævnte sammenligninger, har ansøger ligeledes udført en bayesiansk netværks metaanalyse (NMA), hvorved den indirekte effektforskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT kan estimeres. NMA'en er udført før igangsættelsen af denne evaluering, og er

produceret til andet formål. For at udarbejde NMA'en er der udført en systematisk litteratursøgning i 2022. Detaljer om den systematiske litteratursøgning fremgår af ansøgningens appendiks 1. NMA'en er udført for tre måder at opgøre tilbagefald: tid-til-tilbagefald, tilbagefaldsrate samt tilbagefaldsfri-overlevelse. Der er ses et væsentligt overlap mellem de studier som er benyttet i NMA'en og de studier der er inkluderet i forbindelse med denne evaluering. Dog inkluderer ansøgers NMA, studiet Montanari et al., 2012 [33], som ikke er identificeret i forbindelse med denne ansøgning jf. afsnit 6.1.1.

Ansøger beskriver den bayesianske NMA således:

" ITCs 2 and 3 were coded in R [23] (version 4.2.2) using the package 'BUGSnet' [25] version (1.1.0).

ITC 1 was built using WinBUGS [26] software (version 1.4.3) and code for developing fixed effect NMA models reported in the NICE technical support document 2 [27]. This was because the input data was already summarised into an effect size (hazard ratio), a functionality which the R library does not yet support for NMA.

BUGSnet and WinBUGS both rely on Bayesian inference using 'Markov Chain Monte Carlo' (MCMC), a method of sampling over random posterior probability distributions when these cannot be directly calculated or are unknown [5]. This is achieved by iteratively updating the posteriors in terms of how well they fit the information provided by observed data. The models were run under fixed effect assumptions with three chains and 50,000 burn-in iterations, and then a further 100,000 iterations to produce the final results."

Ansøgningens appendiks 1

Fagudvalget kommenterer yderligere på NMA'en, samt hvilken af de tre udførte analyser der tages udgangspunkt i, i senere afsnit.

For effektmålene 'Sygdomsprogression' og 'Helbredsrelateret livskvalitet' foreligger der litteratur, der direkte sammenligner HAL-vejledt TUR-BT og WLC, dog er der ikke identificeret litteratur der sammenligner WLC med NBI-vejledt TUR-BT. Da begge effektmål kun er belyst af ét studie, hhv. en systematisk oversigtsartikel og et RCT, referer ansøger til disse, og præsenterer effektestimater herfra.

Effektmålet 'Komplikationer' besvares ligeledes heller ikke ved en formel analyse, men med henvisning til fundne fra HTA-rapporten af Ontario Health [41], som identificerer ét studie der belyser HAL-vejledt TUR-BT.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget bemærker, at for effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft' har ansøger udarbejdet to komparative analyser. Det er imidlertid ikke klart, hvilken af analyserne ansøger betragter som værende hovedanalysen, og dermed den der bør ligges mest vægt på. Dette kommenteres der yderligere på i afsnit 6.2.2.

Fagudvalget vurderer på baggrund af den tilgængelige litteratur, at ansøgers beskrevne analysestrategi lever op til kravene i Behandlingsrådets Metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi.

6.2 Resultatgennemgang

I dette afsnit gennemgås ansøgningens resultater fra den komparative analyse. Ydermere forholder fagudvalget sig til resultaterne og disses forhold til de prædefinerede mindste kliniske relevante forskelle (MKRF). Til sidst præsenteres den formelle vurdering af evidensens interne og eksterne kvalitet.

6.2.1 Helbredsrelateret Livskvalitet (Kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i 'Helbredsrelateret livskvalitet' efter længst mulig opfølgningstid. Effektmålet skulle måles et valideret psykometrisk instrument.

Ansøger har identificeret studiet Heer et al., 2022 [24], som opgør effektmålet 'helbredsrelateret livskvalitet' med instrumentet EQ-5D-3L efter 12 og 36 måneders opfølgningstid. Af ansøgningen fremgår følgende:

"One study [6] did collect self-reported HRQoL data for HAL-guided TUR-BT vs WLC-guided TUR-BT and reported similar responses using EQ-5D-3L, for both arms at all time points. At 12 months, the mean difference was -0.006 (-0.067-0.056), $p=0.854$. There was no evidence of a difference in QALYs gained between treatment groups at 3 years (mean difference -0.096, 95%CI, -0.342-0.151), $p=0.444$."

Ansøgningens side 32

Fagudvalgets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet:

Fagudvalget bemærker, at ansøger præsenterer forskellen i kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved 36 måneder og ikke forskellen i indeksscoren. Af artiklen af Heer et al., 2022 [24] fremgår det at forskellen i EQ-5D-3L indeksscore mellem HAL-vejledt TUR-BT og WLC efter 36 måneder er -0,013 point (95% KI -0,086 – 0,061). Effektforskellen er ikke statistisk signifikant forskellig fra ingen effekt. Fagudvalget her ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel i effekt, men påpeger at præcisionen i estimatet ikke sænker deres tiltro til estimatet, altså anses MKRF som være mere end 0,086. Hermed vurderes tiltroen til evidensen som værende 'moderat' jævnfør GRADE. På baggrund af ovenstående konkluderer fagudvalget at HAL-vejledt TUR-BT sandsynligvis har lille til ingen effekt på patienternes livskvalitet sammenlignet med hvidt lys.

Fagudvalget noterer sig at der ikke er identificeret evidens der belyser effekten af NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at HAL-vejledt TUR-BT forventeligt kunne have indflydelse på patienternes helbredsrelateret livskvalitet på kort sigt, da proceduren involverer indsættelse af kateter, dog afspejles dette ikke i ovenstående resultat. Fagudvalget kommenterer, at begge metoder forventeligt ville kunne have betydning for patienternes livskvalitet ifm. øget antal vævsprøver og hertil relaterede komplikationer, som resultat af metodernes forbedrede visualisering af blæreslimhinden. Der foreligger dog tilsyneladende ingen evidens for denne sammenligning.

6.2.2 Tilbagefaldsraten af blærekræft (Kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det, at effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft' ønskes opgjort som en forskel i andelen af patienter der oplever tilbagefald af blærekræft, og at dette ønskes opgjort efter 12 måneders opfølgningstid. Fagudvalget har, i designet, specificeret at en forskel på 5 %-point anses som værende klinisk relevant.

Af ansøgning fremgår to analyser fsva. effekten af HAL-vejledt TUR-BT på tilbagefaldsraten af blærekræft. Ansøger har ikke identificeret evidens der direkte sammenligner HAL-vejledt og NBI-vejledt TUR-BT, men har identificeret evidens der sammenligner både HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Dette introducerer potentialet for at belyse effektforskellen mellem HAL og NBI, ved brug af en indirekte sammenligning, hvilket ansøger har udført i supplement til to direkte sammenlignende metaanalyser af hhv. HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med WLC. Den indirekte sammenligning blev efterspurgt af sekretariatet i forbindelse med valideringsprocessen. Nedenfor præsenteres begge analyser.

Ansøger beskriver følgende om udvælgelsen af studier til effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft':

The systematic literature review identified 9 randomised controlled trials of HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT that recorded recurrence data (including one study [2] which was an interim report of a subsequently published study [2]) with a follow-up duration ranging from 12-55 months [1-4, 6-7, 9,10,19b]. Of these, time to recurrence data were either recorded or could be back-calculated in 8 studies, using the methods described by Tierney et al [80], which derive estimates of hazard ratio and its variance based on information available in the published papers (see Appendix 1). An additional two studies of shorter duration that were excluded from the SLR were included in the meta-analysis [76,77]

For NBI-guided TUR-BT, only two studies clearly complied with the search criteria, each with a follow-up period of 12 months [11,12], while two further studies were potentially eligible for inclusion [13,14], although one only presented recurrence data for around one third of the patients enrolled in the study [13], and the second was only ever published as an abstract [14].

None of the identified meta-analyses were considered appropriate, thus a de novo analysis was undertaken.

Ansøgningens afsnit 5.2.1.1

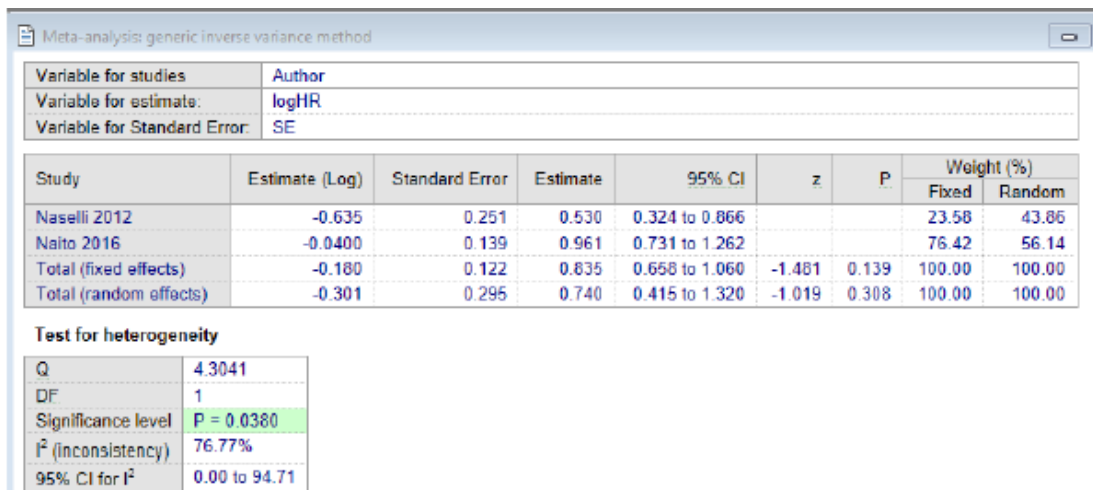
Ansøger har udarbejdet to metaanalyser på baggrund af de inkluderede studier, hvis resultater ses i Tabel 7, Figur 2, og Figur 3.

Tabel 7 – Oversigt over resultater fra ansøger parvise metaanalyser der sammenligner henholdsvis HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med WLC.

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (12 months)	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (60 months)	Included references
				12 months	60 months	
Disease recurrence	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.63 (0.49 – 0.82) P = 0.001 I ² = 76.2%	+10.2% (+4.8%; +14.4%)	+16.2% (+7.2%; +23.9%)	[2-4, 6,7,9 10,19,76,77]
Disease recurrence	NBI-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT ¹	1 year	HR: 0.74 (0.42 – 1.32) P = 0.308 I ² = 76.8%	+3.2% (-7.7%; +16.6%)	N/A	[11,12]

Meta-analysis: generic inverse variance method								
Variable for studies:	Author							
Variable for estimate:	logHR							
Variable for Standard Error:	SE							
Study	Estimate (Log)	Standard Error	Estimate	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
Dragoescu 2017	-0.569	0.256	0.566	0.343 to 0.935			4.98	9.83
Geavlete 2010	-1.022	0.125	0.360	0.282 to 0.460			20.88	13.66
Geavlete 2012	-0.386	0.297	0.680	0.380 to 1.217			3.71	8.72
Gkritsis 2014	-0.199	1.053	0.820	0.104 to 6.454			0.29	1.43
Heer 2023	-0.0619	0.158	0.940	0.690 to 1.281			13.12	12.74
Hermann 2011	-0.545	0.176	0.580	0.411 to 0.819			10.51	12.19
Karaolides 2012	-0.844	0.246	0.430	0.266 to 0.696			5.40	10.12
Neuzillet 2014	-0.151	0.145	0.860	0.547 to 1.144			15.43	13.09
O'Brien 2013	-0.357	0.541	0.700	0.242 to 2.023			1.11	4.31
Stenzl 2010	-0.236	0.115	0.790	0.630 to 0.990			24.57	13.91
Total (fixed effects)	-0.453	0.0571	0.636	0.569 to 0.711	-7.920	<0.001	100.00	100.00
Total (random effects)	-0.460	0.132	0.632	0.487 to 0.819	-3.474	0.001	100.00	100.00
Test for heterogeneity								
Q	37.8299							
DF	9							
Significance level	P < 0.0001							
I ² (Inconsistency)	76.21%							
95% CI for I ²	55.99 to 87.14							

Figur 2 – Detaljeret oversigt over ansøger metaanalyse af 'tilbagefaldsfri overlevelse' for sammenligningen HAL-vejledt TUR-BT med WLC. HR: hazard ratio. CI: Konfidensinterval.



Figur 3 – Detaljeret oversigt over ansøger metaanalyse af 'tilbagefaldsfri overlevelse' for sammenligningen NBI-vejledt TUR-BT med WLC. HR: hazard ratio. CI: Konfidensinterval.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers metaanalyser i effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget vurderer at effekten af HAL-vejledt TUR-BT er bedre dokumenteret end NBI for så vidt angår dette effektmål. Fagudvalget bemærker at der ses stor heterogenitet i begge sammenligninger, som ikke er forklaret af ansøger, hvilket også afspejles i vurderingerne af evidensens kvalitet jf. GRADE-metoden, se afsnit 6.3.

Fagudvalget bemærker at den af ansøger beregnede absolutte risikoreduktion mellem HAL-vejledt TUR-BT og WLC ved 12 måneder på -10,2 %-point [95% KI -14,4; -4,8] overstiger den prædefinerede MKRF på 5%-point, dog indeholder en lille del af konfidensintervallet værdier som ikke anses som klinisk relevante. Fagudvalget bemærker at resultatet bør sammenholdes med vurderingen af evidensens kvalitet, som er vurderet til at være meget lav jf. GRADE. På baggrund af disse betragtninger konkluderes det at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion på tilbagefaldsraten af blærekræft sammenlignet med WLC, dog er evidensgrundlaget meget usikkert. Såfremt yderligere evidens publiceres, vil dette forventeligt have indflydelse på konklusionen.

Fagudvalget bemærker at den af ansøger beregnede absolutte risikoreduktion mellem NBI-vejledt TUR-BT og WLC ved 12 måneder på -3,2 %-point [95% KI -16,6; 7,7] ikke påviser en effektforskel, idet konfidensintervallet krydser den prædefinerede MKRF i både 'positiv' og 'negativ' retning. Fagudvalget bemærker at resultatet bør sammenholdes med vurderingen af evidensens kvalitet, som er vurderet til at være meget lav jf. GRADE. På baggrund af disse betragtninger konkluderes det at NBI-vejledt TUR-BT kan have ingen klinisk relevant effekt på tilbagefaldsraten af blærekræft sammenlignet med WLC, dog er evidensgrundlaget meget usikkert. Såfremt yderligere evidens publiceres, vil dette forventeligt have indflydelse på konklusionen.

I forbindelse med valideringsprocessen efterspurgte sekretariatet en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT. Da dette blev efterspurgt, indeholdt ansøgningen allerede ovenstående datagrundlag, hvorfor en indirekte sammenligning var teknisk muligt. Ansøger blev bedt om at udfører denne, eller argumentere for hvorfor en sådan sammenligning ikke var forsvarligt.

På baggrund af valideringsprocessen tilføjede ansøger en netværks metaanalyse (NMA) i supplement til ovenstående metaanalyser. Analysen er udarbejdet til andet formål og bygger på en systematisk litteratursøgning der er foretaget i juni 2022. NMA'en er beskrevet i denne rapport som supplement til ovenstående metaanalyser, da denne beskriver den, i evalueringsdesignet, efterspurgte sammenligning.

Om litteratursøgningen og den efterfølgende screening skriver ansøger følgende:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ansøgningens side 147-148

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabel 8 – Resultater fra ITC2. HEX: HAL. OR: Odds ratio. CrI: *Credibility interval*. RR: Risk ratio. RD: Risiko difference. SUCRA: *Surface under the cumulative ranking curve*.

[illegible]

Sekretariatet bemærker at Tabel 8 er medtaget fra ansøgningen med modifikationer. Rækkefølgen på navnene i 'Treatment'-kollonen er byttet rundt, ligesom der er indsat modsat fortegn i kolonnen med de absolutte effektforskelle. Dette afspejler fagudvalgets forståelse af resultaterne, samt gør tabellen konsistent med den måde den er præsenteret i ansøgningen.

I overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning har ansøger omregnet odds ratio'en (OR) fra NMA'en til en relativ risiko (RR) samt en risiko difference (RD). Til denne omregning har ansøger antaget en hændelsesrate for komparator-armen (ACR). Det bemærkes at ACR for denne omregning er noget højere end den der benyttes i de parvise metaanalyser, hvilket vil betyde at de absolutte forskelle er mere ekstreme.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers netværks metaanalyse i effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget bemærker at resultater fra Dragoescu et al., 2011 [26] samt Dragoescu et al., 2017 [27] er inkluderet i NMA'en. Disse artikler beskriver imidlertid samme studie, hvorved omkring 22 patienter i hver behandlingsarm er medtaget to gange i analysen. Fagudvalget bemærker ligeledes, at ikke alle studier der indgår i ansøgers parvise metaanalyse er medtaget i ansøgers NMA. Dog ses det at de absolutte effektforskelle mellem hhv. HAL- og NBI-vejledt TUR-BT sammenlignet med WLC er sammenlignelige.

Den relative forskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT er beregnet til at være [REDACTED]

Fagudvalget bemærker at den absolutte forskel i effekten udgør en klinisk relevant reduktion i risikoen for tilbagefald, dog er usikkerheden i estimatet stor. Resultatet bør tolkes i sammenhæng med den formelle vurdering af evidensens kvalitet, som er vurderet at være lav til meget lav. På baggrund af dette konkluderes det i at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en klinisk relevant reduktion i risikoen for at få tilbagefald, dog er evidensen meget usikker.

Ansøgningen indeholder ligeledes førnævnte ITC1 og ITC3. Resultaterne for netværks metaanalyser fremgår af ansøgningens side 155. Resultaterne af ICT3 ses at være tættere på nul-effekt end ITC2, dog er rangeringen af interventionerne identisk. ICT1, der analyserede tid-til-tilbagefald, og desuden bedst sammenlignes med ovenstående parvise metaanalyser, finder en effektforskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT der er tættere på nul-effekt.

Fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget bemærker at effekten af HAL-vejledt TUR-BT generelt er bedre belyst end effekten af NBI-vejledt TUR-BT. Ansøger parvise metaanalyser finder en relevant effektforskel mellem HAL-vejledt TUR-BT og hvidt lys, mens der ikke kan påvises en relevant forskel mellem NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys. Dette understøttes ligeledes af ansøgers NMA, hvor der findes en relevant forskel til fordel for HAL-vejledt TUR-BT, dog indeholder konfidensintervallet værdien som ikke anses som relevante. Fagudvalget bemærker at evidensgrundlaget er meget heterogent for så vidt angår de inkluderede patienter (f.eks. mht. kliniske risikogrupper), hvilket også resulterer i øget usikkerhed i effektestimaterne.

Samlet konkludere fagudvalget at HAL-vejledt TUR-BT kan reducere risikoen for tilbagefald efter 1 år sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, men den bagvedliggende evidens er meget usikker.

6.2.3 Antal TUR-BT per patient (kritisk)

Af evalueringsdesignet har fagudvalget ønsket effektmålet 'Antal TUR-BT per patient' opgjort som forskellen i gennemsnitlige antal TUR-BT per patient efter tre års opfølgningstid. Fagudvalget er prædefineret at en forskel på 1 TUR-BT per patient er at betragte som klinisk relevant.

Af ansøgningen fremgår følgende besvarelse af effektmålet:

"The Danish guidelines [53] recommend only one primary TUR-BT in patients, with all follow-up surveillance procedures undertaken in an outpatient setting with flexible cystoscopy using either NBI or HAL. This is out of scope of this analysis. In certain circumstances, patients will undergo a second TUR-BT when the initial TURBT may be incomplete and there is a risk of residual tumors (NMIBC guideline recommendation)."

It can be assumed, however, that a reduction in recurrence is a surrogate measure of the need to perform a TUR-BT. Studies identified concluded that in reducing recurrence, a similar reduction in the number of TUR-BTs is reduced [33,34].”

Ansøgningens afsnit 5.2.2.5

Fagudvalgets vurdering af 'Antal TUR-BT per patient'

Fagudvalget bemærker at ansøger ikke har inkluderet studier der belyser dette effektmål, hvorfor det ikke kommenteres yderligere på i denne rapport.

6.2.4 Sygdomsprogression (vigtigt)

Jævnfør evalueringsdesignet ønskede fagudvalget effektmål 'Sygdomsprogression' opgjort som forskellen i andelen af patienter der oplevede progression efter 5 år. I forbindelse med evalueringsdesignet fastsatte fagudvalget MKRF på 2 %-point.

Af ansøgningen fremgår det at ansøger benytter den systematiske oversigtsartikel Maisch et al., 2022 [25], som sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med WLC:

For the disease progression outcome, there were four studies yielding data for HAL-guided TUR-BT [2-3, 10,18] whilst there were none for NBI-guided TUR-BT, reflecting the limited follow-up period in the RCTs. One meta-analysis was identified that compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [17]. This was therefore used for the progression outcome.

Ansøgningens afsnit 5.2.1.2

Maisch et al., 2022 [25] opgør effektmål som en overlevelsesanalyse, altså har artiklen fokus på, hvor lang tid der går før hver patient enten progredierer eller dør. Resultatet af den komparative analyse for effektmålet 'Progression' fremgår af nedenstående tabel fra ansøgningens afsnit 5.2.4.2:

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (12 months)	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (60 months)	Included references
				12 months	60 months	
Disease progression	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.69 (0.48 – 0.98) P = 0.04 I ² = 76.2%	+1.9% (+0.1%; +3.2%)	+5.1% (+0.3%; +8.8%)	[2,3,10,19]
Disease progression	NBI-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	No studies with NBI-guided TUR-BT identified for this outcome				

Den estimerede relative effektforskel (HR) er ekstraheret fra en subgruppe analyse i Maisch et al., 2022 [25], som udelukkende inkluderede studier på HAL, og dermed ikke 5-ALA. Den absolutte forskel i effekten er beregnet af ansøger ved at en antaget risiko for død eller progression for WLC-armen på 6,2% efter 12 måneder, og 17,7% efter 5 år.

Ansøger henviser yderligere til studiet Karaolides et al., 2012 [32], som ikke er medtaget i analysen af Maisch et al., 2022 [25]:

"Karaolides et al [9] reported that at 12-month follow-up there was no tumour progression in patients who underwent HAL-guided TUR-BT. Tumours progressed in five patients who underwent TUR-BT with white light alone, including two people who required radical cystectomy because their cancer had progressed and became muscle invasive (GRADE: Moderate)."

Ansøgningens afsnit 5.2.2.2

Fagudvalgets vurdering af 'Sygdomsprogression':

Fagudvalget bemærker at effektmålet i ansøgningen er opgjort som andelen af patienter som enten dør eller oplever progression efter 5 år, mens effektmålet i evalueringsdesignet blot fokuserede på progression. Progressionsfri overlevelse, som opgjort i Maisch et al., 2022[43], er imidlertid et almindeligt effektmål indenfor kræftforskning, hvorfor resultaterne præsenteres i denne evalueringsrapport.

Fagudvalget påpeger, at ansøger har inkluderet Heer et al., 2022 [24] i analysen for effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft'. Heer et al., 2022 [24] belyser dog også sygdomsprogression hvilket ikke er medtaget i ansøgers analyser. Heer et al., 2022 [24] finder en ikke signifikant stigning i risikoen for progression for HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med WLC, og det metaanalytisk estimat for HR vil forventeligt være tættere på nul-effekt hvis studiet var medtaget.

Ansøger har beregnet den absolutte forskel i effekten efter 5 år til RD -5,1 %-point [95% KI -8,8; -0,3]. Fagudvalget bemærker, at effektforskellen anses som værende relevant, dog ses det at konfidensintervallet indeholder værdier det ikke er klinisk relevante. Resultatet fra Maisch et al., 2022 er vurderet ved brug af GRADE, og tiltroen til resultatet er lav. HAL-vejledt TUR-BT kan resultere i en relevant reduktion i risiko for sygdomsprogression eller død, sammenlignet med hvidt lys. Fagudvalget påpeger at effekten sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT er ukendt, da ingen af de inkluderede studier sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys.

6.2.5 Komplikationer (vigtigt)

Jævnfør evalueringsdesignet ønskede fagudvalget effektmålet 'Komplikationer' opgjort som en forskel i andelen af patienter som oplever en hvilken som helst uønsket hændelse, efter 12 måneders opfølgningstid. Fagudvalget specificerede at en forskel på 5 %-point er at betragte som værende klinisk relevant.

Af ansøgningen fremgår følgende vedrørende dette effektmål:

Two HAL studies [6,10] and one NBI study [12] reported on adverse events. Heer et al [6] reported no difference between groups (RR 0.62;95%CI (0.24-1.60), p=0.33). O'Brien et al [10] reported that there were no adverse events related to HAL in their study. Naito et al [12] reported on the frequency of intraoperative and perioperative complications in the NBI and white light study arms and saw no significant differences between the two arms with respect to intraoperative bleeding (NBI 2.1%, white light 1.7%; p=0.644) and bladder perforation (NBI 2.3%, white light 1.5%; p=0.348).

Non-SLR sources were used to supplement safety data including the comprehensive information regarding the safety of Hexvix available in the Summary of Product Characteristics [35]. Most of the reported adverse reactions were transient and mild or moderate in intensity. The adverse reactions observed were expected, based on previous experience with standard cystoscopy and TUR-BT procedures. This data is supported by analysis of post-marketing data in over 200,000 patients and six clinical trials of Hexvix BLC-guided TUR-BT, which indicates that Hexvix BLC-guided TUR-BT is safe and poses no additional risks to standard WLC-guided

TUR-BT [36]. Additional studies identified from a grey literature search reported safety data including one RCT looking specifically at the safety of repeat HAL-guided TUR-BTs [37] and data from a large US prospective registry [38] demonstrated that Hexvix, and HAL-guided TUR-BT, is safe when used more than once.

Ansøgningens afsnit 5.2.2.6

I ansøgningens afsnit om resultater for den komparative effekt, beskriver ansøger yderligere følgende resultater:

“Maisch et al., 2021 [17] were unable to draw conclusions regarding how HAL-guided TUR-BT affects AE of any grade based on results from three 5-ALA studies which included AE (n=1,375) (RR 1.09, 95% CI 0.88-1.33) (5-ALA is out of scope of this analysis). Based on the assumption of 39.7% AE in WLC patients, participants with WLC TUR-BT had 36 more (48 fewer to 131 more) AE per 1,000 participants with BLC TUR-BT, which falls below their predefined threshold for MCID of 50 per 1,000.

The Ontario Health HTA 2021 review [16] also considered safety but the SLR and criteria included only one study that reported on safety outcomes for Hexvix (HAL). Reviewers concluded that Hexvix (HAL) is “generally safe”.

Due to the paucity of safety data, no further analysis was undertaken.”

Ansøgningens afsnit 5.2.4.5

Fagudvalgets vurdering af 'Komplikationer'

Fagudvalget bemærker at resultater fra oversigtsartiklen Maisch et al., 2022 [25] bygger på studier vedrørende 5-ALA, som er udenfor denne evaluering (se evt. evalueringsdesignet), hvorfor der ikke ligges vægt på disse resultater.

Studiet af Heer et al., 2022 [24] rapporterer resultater for patienter der oplever komplikationer (uønskede hændelser), hvor en komplikation er defineret som en hændelse af grad 3 eller derover på CTCAE-skalaen. Ansøger afrapporterer den relative effektforskel RR 0,62 (95% KI 0.24; 1.60), og fagudvalget bemærker, at den absolutte effektforskel er RD -0,86 %-point (95% KI -3,4; 1,7). Den absolutte effektforskel er mindre end den prædefinerede MKRF, og konfidensintervallet indeholder ligeledes ikke værdier der reflekterer en klinisk relevant forskel i effekten. Tiltroen til estimatet fra Heer et al., 2022 [24] er vurderet som værende 'moderat' jf. GRADE. Ligeledes henviser ansøger til studiet af O'Brien et al., 2013 [37], hvori der ikke er observeret komplikationer i patienter der undergår HAL-vejledt TUR-BT. Af denne grund præsenteres der ikke effektestimater fra dette ene studie, ligesom tiltroen ikke er vurderet ved brug af GRADE.

Fagudvalget bemærker at resultaterne fra Naito et al., 2016 [33], der sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med WLC, er opgjort på specifikke komplikationer, og altså ikke er opgjort som ønsket jævnfør evalueringsdesignet. Dog påpeges det at der heller ikke her er påvist en forskel i effekten. De hyppigste komplikationer ved NBI-vejledt TUR-BT i studiet af Naito et al., 2016 [34] er blærekræmper, blødning og feber.

Fagudvalget vurderer, at HAL- vejledt TUR-BT og hvidt lys er lige gode fsva. komplikationer ved indgrebet. Ligeledes lader det til at NBI-vejledt TUR-BT og WLC kan ligestilles fsva. komplikationsraten, dog fremgår der ikke en egentlig effektforskel af ansøgningen.

6.3 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Som beskrevet i afsnit 6.1.1, benytter ansøger både systematiske oversigtsartikler samt RCT'er til at besvare evalueringsdesignet. Jf. Behandlingsrådets metodevejledning, er den inkluderede litteratur, vurderet i forhold til den interne validitet, ved anvendelse af relevante redskaber, samt den eksterne validitet ved anvendelse af GRADE-metodikken.

6.3.1 Intern validitet

Vurderinger af evidensens interne validitet er foretaget med relevante tjeklister for hver studietype. RCT'er er vurderet med Cochrane's Risk of Bias tool version 2.0, mens den systematiske oversigtsartikel der ligger til grund for effektmålet 'Sygdomsprogression' er vurderet med tjeklisten AMSTAR-2 [44]. Resultaterne af disse vurderinger fremgår af Tabel 9 og Figur 4.

Tabel 9 – Resultat af AMSTAR-2 vurderingen af den systematiske oversigtsartikel Maisch et al 2022.

Reference	Publikation	Inkluderede studier	Grad af tiltro til artiklens resultater jf. AMSTAR-2
Maisch et al., 2022 [43]	Cochrane Library of Systematic Reviews	Dragoescu et al., 2017 [27] Geavlete et al., 2012 [29]	Høj

Maisch et al., 2022 [43] er en systematisk oversigtartikel udgivet i Cochrane's bibliotek af oversigtsartikler. Artiklen følger Cochrane's egen stringente metode og rapporteringskrav, og tiltroen til at dens resultater er retvisende er dermed høj jvf. AMSTAR-2 værktøjet [44]. Artiklens søgestrategi er vurderet ved brug PRESS-tjeklisten til at være af tilstrækkelig kvalitet [45]. Det bør nævnes af AMSTAR-2 forholder sig til artiklens fremgangsmåde og rapportering. Hvorvidt artiklens undersøgelsesspørgsmål og inkluderede studier er brugbar til denne evaluering, fremgår ved dens brug i effekt-målet 'Sygdomsprogression'.

De RCT der indgår i denne evaluering er vurderet mht. deres risiko for bias. Resultatet af disse vurderinger fremgår af Figur 4.

Studie	Intervention	Komparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Dragoescu 2017	HAL	WLC	!	!	!	+	!	!
Geavlete 2010	HAL	BLC	+	!	!	+	!	!
Geavlete 2010	HAL	WLC	+	!	!	+	!	!
Gkritsios 2013	HAL	WLC	+	+	+	+	!	!
Heer - Objektive	HAL	WLC	+	+	+	!	+	!
Heer - Subjektiv	HAL	WLC	+	+	+	+	+	+
Hermann 2011	HAL	WLC	+	+	+	+	+	+
Karaolides 2012	HAL	WLC	!	+	+	+	!	!
Naito 2016	NBI	WLC	+	+	+	+	!	!
Naselli 2012	NBI	WLC	!	!	!	+	!	!
Neuzillet 2014	HAL	WLC	+	!	+	+	!	!
O'Brien 2013	HAL	WLC	+	!	+	+	!	!
Stenzl 2010	HAL	NBI	!	+	+	+	+	!

Figur 4 – Resultat af vurderinger af risiko for bias ved brug RoB 2.0-værktøjet. Grøn: Lav risiko for bias. Gul: Nogle bekymringer for bias. Rød: Høj risiko for bias. WLC: *White Light Cystoscopy*. HAL: HAL-vejledt TUR-BT.

De inkluderede RCT'er bærer præg af mangelfuld dokumentering af studierne metodiske fremgangsmåde. Nedenfor gennemgås de generelle tendenser der ses på tværs af studier.

Randomiserings processen

Mange studier rapporterer, at studierne er randomiserede, men beskriver ikke måden hvorpå dette er foregået. Ydermere beskriver mange studierne ikke, om det er forsøgt at blinde deltagerne. Dette medfører 'nogen' risiko for bias jf. RoB-2 tjeklisten.

Afvielser fra protokollerede interventioner

Afvielser fra protokollerede interventioner er generelt ikke observeret i de kliniske forsøg. Dette skyldes at TUR-BT foretages umiddelbart efter patienten er randomiseret. Nogle studier er nedgraderet i dette domæne, og det skyldes generelt at studiet ikke dokumentere deltagerne bevægelse gennem forsøget, evt. via CONSORT-diagrammer, eller at det er uklart om data er analyseret efter *intention-to-treat* princippet.

Manglende effekt data

Manglede effektdata fra studiedeltagere har generelt ikke været problematisk, da mængden heraf har været lav. I de tilfælde hvor domænet er vurderet som værende i 'nogen' risiko for bias, skyldes det at rapportering af manglende data er mangelfuld, og at en egentlig vurdering derfor ikke har været mulig.

Måling af effekt

Risikoen for bias i dette domæne er generelt lav. Generelt er studiepersonale der vurderer, for eksempel, progressionsstatus ikke blindet, men det er antaget at for objektive mål vil dette ikke øge risikoen for bias. For subjektive mål, for eksempel helbredsrelateret livskvalitet, er patienten selv med til at måle effekten. Jævnfør værktøjet indfører dette en risiko for bias hvis patienten ikke blindet for hvilken behandling de har modtaget.

Selektion af rapporterede resultater

På tværs af studierne i denne evaluering har det i mange tilfælde ikke været muligt at lokalisere protokoller for de enkelte studier. Dette medfører at det ikke kan tjekkes om studieresultaterne er prædefineret, hvorfor vurderingen for domænet jvf. værktøjet lander på 'nogle bekymringer' for risiko for bias.

Ovenstående vurderinger er ligeledes blevet krydstjekket med andre rapporter der bygger på nogle af de samme kilder, herunder HTA-rapporten af Ontario Health [41] samt den systematiske oversigtsartikel af Maisch et al., 2022 [43]. Begge artikler benytter en tidligere udgave af Cochrane's Risk of Bias tool, og vurderinger er dermed ikke direkte sammenlignelige. Fagudvalget hæfter sig ved at der er stor kongruens med allerede eksisterende vurderinger.

6.3.2 GRADE

Tiltroen til hvert effekttestimat er vurderet ved brug af GRADE-metoden. Da effekttestimaterne bygger på RCT'er er disse i udgangspunktet af høj kvalitet, og tiltroen er høj jf. GRADE. Tiltroen til evidensen kan nedgraderes ved at overveje dennes risiko for bias, inkonsistens, indirekthed, unøjagtighed samt muligheden for publikationsbias. Dette resulterer i fire mulige kategorier for tiltroen til evidensen: Høj, moderat, lav og meget lav. Resultatet af GRADE vurderingen fremgår af Tabel 10 og Tabel 11.

Tabel 10 – GRADE vurderingen for sammenligningen HAL-vejledt TUR-BT mod WLC.

Kvalitetsvurdering							Antal patienter og events		Effekt		Tillid
Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95%CI)	Absolut (95%CI)	
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk) (EQ-5D-3L)	Randomiseret kontrolleret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	95	94	-	MD -0,013 (-0,086 – 0,061)	⊕⊕⊕○ Moderat
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk) (metaanalyse)	Randomiseret kontrolleret studie (10)	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 31,1%	HR 0,632 (0,487 – 0,819)	RD -10,2 %-point (-14,4 - -4,8)	⊕○○○ Meget lav
Sygdomsprogression (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (4)	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 17,7%	HR 0,69 (0,48 – 0,98)	RD -5,1 %-point (-8,8 - -0,3)	⊕⊕○○ Lav
Komplikationer (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	3/209 (1,4%)	5/217 (2,3%)	RR 0,62 (0,24 – 1,6)	RD -0,86 %-point (-3,4 – 1,7)	⊕⊕⊕○ Moderat

Tabel 11 - GRADE vurderingen for sammenligningen NBI-vejledt TUR-BT mod WLC.

Kvalitetsvurdering							Antal patienter og events		Effekt		Tillid
Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95%CI)	Absolut (95%CI)	
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk) (metaanalyse)	Randomiseret kontrolleret studie (2)	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig	Ikke detekteret	-	Antaget hændelsesrate: 31,1%	HR 0,74 (0,415 – 1,320)	RD -3,2 %-point (-16,6 – 7,7)	⊕○○○ Meget lav

Det har ikke været muligt at vurdere tiltroen til effektestimatet for 'Tilbagefaldsraten' som er beregnet ved brug af netværks metaanalysen. Sekretariatet påpeger, at evidensgrundlaget til ITC2 er anderledes end de parvise metaanalyser der ligeledes fremgår af ansøgningen. Studierne har generelt lavere risiko for bias, dog er studierne der sammenligner NBI og WLC enten ikke tilgængelig, eller også kun udgivet som poster. Det har dermed ikke været muligt at vurdere risiko for bias i disse studier. Det vil stadig være relevant nedgraderer tiltroen grundet 'unøjagtighed'. Af ansøgningens appendiks fremgår det, at den statistiske heterogenitet er lav (I^2 0%). Ud fra disse betragtninger vil tiltroen til estimatet være lav til meget lav.

6.4 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget bemærker, at studier der sammenligner HAL- og NBI-vejledt TUR-BT i relation til de prædefinerede effektmål ikke findes. Ansøger har derfor, i overensstemmelse med evalueringsdesignet, sammenlignet HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Kun for effektmålet "tilbagefaldsraten" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning ifa parvis metaanalyse og NMA.

HAL-vejledt TUR-BT kan medføre relevante reduktioner i risikoen for at opleve 'sygdomsprogression' (GRADE: Lav) og 'tilbagefaldsraten af blærekræft' (GRADE: Meget lav), sammenlignet med hvidt lys. For effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft' identificerede ansøger studier der sammenlignede NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. En metaanalyse påviste ingen signifikant ændring i dette effektmål sammenlignet med hvidt lys.

Ansøger foretog en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT for effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', ved brug af en netværks metaanalyse. Resultatet af NMA viste at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion i risikoen for at opleve tilbagefald sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT. En del af evidensen bag NMA'en har ikke været tilgængelig, hvorfor det ikke har været muligt formelt at vurdere tiltroen jf. GRADE.

Der ses ingen relevante forskelle mellem HAL-vejledt TUR-BT eller NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys på effektmålene 'helbredsrelateret livskvalitet' (GRADE: Moderat) og 'komplikationer' (GRADE: Moderat), dog er data er meget sparsomme. Effekten af HAL-vejledt eller NBI-vejledt TUR-BT på antallet af TUR-BT som patienterne undergår, er ikke belyst i den publicerede litteratur. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT på progressionsrisikoen er ikke belyst i den publicerede litteratur.

I supplement til ovenstående betragtninger, bemærker fagudvalget at effekten af HAL-vejledt TUR-BT og NBI-vejledt TUR-BT generelt er usikker, og at datagrundlaget er heterogent. Dette afspejles i at tiltroen til evidensen for mange effektmål er 'lav' til 'meget lav'. Fagudvalget bemærker dog, at effekten af HAL-vejledt TUR-BT er undersøgt i flere kliniske studier end NBI-vejledt TUR-BT, for så vidt angår den prædefinerede PICO.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmål 'tilbagefaldsraten' kan være bedre end NBI-vejledt TUR-BT, men evidensen er meget usikker. Ydermere kan HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmålet "sygdomsprogression" være bedre end hvidt lys, men evidensen er meget usikker. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT for dette effektmål er ikke belyst i litteraturen. For de øvrige effektmål er der ikke vist forskel mellem metoderne, eller effekten er ikke belyst i litteraturen.

7 Patientperspektivet

7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Patientperspektivet er baseret på en litteratursøgning, grå litteratur og primær dataindsamling i form af et interview, som præsenteres separat i de følgende afsnit.

7.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har ikke beskrevet, hvordan ansøger har foretaget screening af litteraturen til besvarelse af patientperspektivet, herunder heller ikke valg af inklusions- og eksklusionskriterier.

Ansøger beskriver, at der er anvendt i alt ni kilder til besvarelse af patientperspektivet. Da fagudvalget kun har udtaget de dele af ansøgningen, der besvarer evalueringsdesignet, vil det følgende kun beskrive de kilder, der er anvendt i denne del.

Nedenstående Tabel 12 illustrerer det datagrundlag, som ansøger har anvendt til de dele af ansøgningen, som er inddraget i denne rapport:

Tabel 12 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af patientperspektivet (Ansøgning s. 41)

Reference	Type af studie	Formål	År	Karakteristika	Komparator
/data					
Lægemiddelstyrelsen [16]	Produktresumé Hexvix		2022		
Data on file [17]	Interview med dansk urolig	Undersøge konsekvenser af implementering af HAL-vejledt TUR-BT	2024	Kliniker der har anvendt interventionen samt komparator i klinisk praksis	Nuværende klinisk praksis

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af litteratursøgningen er mangelfuld. Fagudvalget kan ikke vurdere kvaliteten af litteratursøgningen til besvarelsen af patientperspektivet på baggrund af ansøgningen.

7.1.1.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på besvarelse af patientperspektivet.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget anerkender, at der ikke er meget litteratur tilgængeligt, der beskriver patientrapporterede data (PROM), hvorfor ansøger med fordel kunne have adspurgt patienterne selv, sygeplejersker der har arbejdet med HAL eller anvendt kvalitative studier.

7.1.2 Interview

Ansøger beskriver i referencelisten, at det inddragede interview (referencenr. 69 i ansøgningen) er med en dansk urolog.

7.1.2.1 Databehandling og analyse

Interviewet er foregået via online sessioner af en times varighed, i alt over fem gange. Interviewet blev transskriberet og fundene fremgår ifølge ansøger af ansøgningen i besvarelsen af Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer. Det er dog ikke angivet med kilde, hvor i ansøgningen interviewet anvendes, hvorfor det er vanskeligt at vurdere, hvad der er informantens ord.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse:

Fagudvalget bemærker, at det inkluderede interview er med en kliniker, hvorfor der ikke er tale om et førstehåndsperspektiv af patientens oplevelse i forbindelse med teknologien. Fagudvalget bemærker desuden, at ansøger ikke har angivet hvor i patientperspektivet denne kilde er anvendt. Fagudvalget savner en beskrivelse af, hvilken erfaring informanten har med HAL-vejledt TUR-BT, da det i princippet kunne være en, der ikke har arbejdet med teknologien længe.

7.2 Resultatgennemgang

Jf. evalueringsdesignet, efterspørger fagudvalget en redegørelse for patientens oplevelse af hhv. patientforløbet i forbindelse med behandling med HAL-vejledt TUR-BT samt tilgængeligheden af produktet. De to emner er listet op i nedenstående Tabel 13. Fagudvalget vil efterfølgende vurdere ansøgers besvarelse af de to emner hver for sig.

Tabel 13 – Emner der forventes belyst i forbindelse med patientperspektivet

Emne	Beskrivelse
1. Patientforløb	Ansøger skal beskrive patientforløbet i forbindelse med proceduren fra patienten ankommer til undersøgelsen, herunder hvordan instillation af HAL opleves, til patienten går hjem igen. Ansøger skal beskrive eventuelle efterfølgende ubehag, der skyldes HAL-vejledt TUR-BT.
2. Tilgængelighed	Ansøger bedes beskrive, om der er særlige patientgrupper, der ikke vil være i stand til at få foretaget HAL-vejledt TUR-BT, og om dette kan imødekommes.

Jf. evalueringsdesignet anerkender fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT ikke er en procedure, der er anvendt af patienten selv, men af klinikerne, og at proceduren heller ikke har indvirkning på patientens dagligdag. Ansøger opfordres til at besvare patientperspektivet efter bedste evne. Ansøgers besvarelse af patientperspektivet er derfor forholdsvis begrænset.

7.2.1 Patientforløb

Ansøger beskriver patientens behandlingsforløb ved en HAL-vejledt TUR-BT procedure sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT:

For Primary Tumours:

Table 14: Patient pathway

Step in pathway with comparator	Change required in pathway with intervention
Patient referred to urologist by GP, typically as a result of haematuria	No change
Urologist books CT urography and performs flexible cystoscopy as outpatient procedure (within 7 days)	No change
If bladder tumours are detected, patient is booked in for a TUR-BT (within 7 days)	No change
Urine tests are performed for UTIs the day of TUR-BT	In addition to this, HAL would be instilled by nurse
TUR-BT is performed by urologist	No change
If muscle invasive disease is detected, patient will be discussed at Multidisciplinary Team and future care plan agreed	No change
Majority of patients are discharged same day	No change

Ansøgningen s. 43

Som det fremgår af ovenstående, er den eneste forskel i patientforløbet, at patienten ved HAL-vejledt TUR-BT får instilleret HAL inden selve indgrebet. Dette foregår ifølge ansøger ofte samtidig med, at der foretages test for urinvejsinfektion. Fagudvalget bemærker dog, at test for urinvejsinfektion i praksis sjældent tages med kateter, men stixes fra en urinprøve, som patienten leverer i en kop. Kateteriseringen er derfor ikke nødvendigvis en procedure, der ville skulle finde sted, hvis patienten skulle have foretaget TUR-BT med NBI.

Ansøger redegør ikke i ansøgningen for, hvordan patienten oplever instillationen af HAL, men beskriver i nedenstående, at proceduren ved HAL-vejledt TUR-BT ikke har nogen indvirkning på patientens dagligdag:

HAL-guided TUR-BT is not a procedure used by the patient itself, but by the clinician, and with the exception of reduced recurrence or progression as a result of the procedure itself, the procedure has no impact on the patient's daily life. With respect to the specifications from the evaluation design, there is little to no difference between the procedures from the patient perspective other than the instillation of HAL itself. HAL is instilled via catheter.

Ansøgningen s. 42

Ansøger har ikke inddraget evidens der undersøger patientens oplevelse af instillationen af HAL. Ovenstående beskrivelse af, at HAL ikke har en indvirkning på patientens dagligdag, er derfor udelukkende ansøgers opfattelse af patientens oplevelse.

7.2.1.1 Oplevet ubehag efter procedure

Ansøger bedes beskrive eventuelle ubehag forbundet med HAL-vejledt TUR-BT, og beskriver følgende:

The insertion of the catheter may cause discomfort, although some patients will have a catheter placed regardless of which procedure is being undertaken, prior to the cystoscopy. The cystoscopy itself is an uncomfortable procedure however there is no difference between NBI and HLA in this case.

Ansøgningen s. 42

I ovenstående beskriver ansøger, at der kan være ubehag forbundet med anlæggelsen af det kateter der anvendes til instillationen af HAL, men at nogle patienter allerede har et kateter anlagt. Selve cystoskopi er ubehagelig for patienten, men dette vil være det samme for HAL- og NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget tilføjer, at der findes en patientgruppe, der finder kateterisering meget grænseoverskridende.

Ansøger beskriver dernæst generelle oplevelser af ubehag forbundet med cystoskopi, herunder påvirkning af patientens seksuelle funktionsniveau, men da disse oplevelser ikke er relateret til HAL, vil de ikke blive behandlet i denne rapport.

Fagudvalgets vurdering af Patientforløb

Fagudvalget anerkender, at den eneste forskel i patientforløbet ved hhv. behandling med HAL og NBI er selve instillationen af HAL. Fagudvalget savner dog, at ansøger beskriver, hvordan patienten oplever instillationen af HAL, ud fra patientrapporterede data.

7.2.2 Tilgængelighed

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger beskrive, om der er særlige patientgrupper, der ikke vil være i stand til at få foretaget HAL-vejledt TUR-BT, og om dette kan imødekommes. Ansøger beskriver følgende:

Patient with known hypersensitivity to the active substance or any excipients should not have HAL (Hexvix) instilled. It should not be used in patients at high risk of bladder inflammation such as after BCG therapy and so prior to use widespread inflammation of the bladder should be excluded by cystoscopy before the product is administered. Inflammation may lead to increased porphyrin build-up and increased risk of local toxicity upon illumination causing false fluorescence [35].

Ansøgningen, s. 43

Ansøger angiver altså, at patienter med kendt overfølsomhed overfor det aktive stof i HAL, eller andre hjælpestoffer, ikke bør få HAL instilleret. Produktet bør heller ikke anvendes til patienter med høj risiko for blærebetændelse, såsom efter BCG-behandling (blæreskylning med BCG-vaccine kan anvendes til behandling af forstadier til kræft i blæren). Inflammation kan føre til øget porphyrinopbygning og øget risiko for lokal toksicitet ved belysning, hvilket kan forårsage falsk fluorescens i blæren. Ansøger beskriver ikke, om disse forhold kan imødekommes på nogen vis.

Fagudvalget bemærker dog, at gruppen af patienter, der får BCG-behandling, grundet forstadier til blærekræft, er særligt relevant ift. TUR-BT, og at denne patientgruppe også ofte vil have blærebetændelse/UVI.

Fagudvalgets vurdering af Tilgængelighed

Fagudvalget bemærker, at ansøgers besvarelse af forhold vedr. tilgængelighed er mangelfuld og savner eksempelvis en uddybning af forholdende vedrørende patienter med fysisk, mental eller psykisk handicap.

Fagudvalget bemærker desuden, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant ifølge danske og europæiske retningslinjer, nemlig patienter med inflammatoriske tilstande i blæren, hvor differentialdiagnosen kan være CIS. Fagudvalget bemærker, at inflammatoriske tilstande i blæren er meget almindelige i den relevante NMIBC-population, pga. alder, komorbiditet, påvirkninger som følge af cancersygdommen eller dennes behandling (f.eks. BCG). Eksklusion af patienter med inflammatoriske forandringer i blæren ville således udelukke en stor del af den relevante population, men fagudvalget bemærker at dette ikke hænger sammen med klinisk praksis.

7.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget anerkender, at den eneste patientoplevede forskel på HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at HAL instilleres i blæren en time inden TUR-BT. Fagudvalget bemærker dog, at ansøgers beskrivelse af instillationen, ud fra patientens perspektiv er mangelfuld.

Vedr. tilgængelighed bemærker fagudvalget, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant, dog afviger klinisk praksis (jf. retningslinjer) fra ansøgerens anbefaling.

Opsummerende vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med danske retningslinjer, at de fleste patienter vil betragte ubehaget ifm. instillationen af HAL som underordnet, såfremt HAL på sigt kan forebygge tilbagefald og udvikling af blærecancer.

8

Organisatoriske implikationer

8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Organisatoriske Implikationer er baseret på litteratursøgning, grå litteratur, primær dataindsamling samt interview, som præsenteres i de følgende afsnit.

8.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har ikke beskrevet, hvordan ansøger har foretaget screening af litteraturen til besvarelse af de Organisatoriske implikationer, herunder heller ikke valg af inklusions- og eksklusionskriterier.

Ansøger beskriver, at der er anvendt i alt otte kilder til besvarelse af organisationsperspektivet. Da fagudvalget kun har udtaget de dele af ansøgningen, der besvarer evalueringsdesignet, vil det følgende kun beskrive de kilder, der er anvendt i denne del.

Nedenstående Tabel 14 illustrerer det datagrundlag, som ansøger har anvendt til de dele af ansøgningen, som er inddraget i denne rapport:

Tabel 14 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af organisatoriske implikationer (Ansøgningen s. 44)

Reference	Type af studie	Formål	År	Karakteristika	Komparator
/data					
Data on file [17]	Interview med dansk urolig	Undersøge konsekvenser af implementering af HAL-vejledt TUR-BT	2024	Kliniker der har anvendt interventionen samt komparator i klinisk praksis	Nuværende klinisk praksis
Dansk Blærecancergruppe [7]	Klinisk retningslinje		Oktober 223		
Gravas et al. [46]	Klinisk studie	"Is There a Learning Curve for Photodynamic Diagnosis of Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Hydrochloride?"	2012		

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af litteratursøgningen er mangelfuld. Fagudvalget kan ikke vurdere kvaliteten af litteratursøgningen til besvarelsen af de Organisatoriske implikationer på baggrund af ansøgningen.

8.1.1.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på besvarelse af de Organisatoriske implikationer. Vedr. overførbareheden af de inddragede studier skriver ansøger således:

Transferability from research to practice is absolute as the patient populations, use of enhanced visualisation methods and general practice are the same in Denmark as in the studies cited. Also to note, historically, urologists in Denmark fully utilised BLC-guided TUR-BT and its use in practice reflected data generated from the clinical trials. The Danish registry continues to monitor use.

Ansøgningen, s. 47

Ifølge ansøger kan de inddragede studier perspektiveres til dansk kontekst, idet patientpopulationer, udstyr og den generelle kliniske praksis er den samme i Danmark som i de nævnte studier.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget bemærker, at der kun indgår ét studie i de dele af ansøgningen, der er medtaget i rapporten. Da det ikke har været muligt for sekretariatets søgespecialist at fremskaffe dette studie i fulltext, kan fagudvalget ikke vurdere, hvorvidt dette studie kan overføres til dansk kontekst.

8.1.2 Interview

Ansøger beskriver i referencelisten, at det inddragede interview (referencenr. 69 i ansøgningen) er med en dansk urolog. Dette interview er også anvendt til besvarelse af Patientperspektivet, hvorfor der henvises til afsnit 7.1.2 *Interview* for flere informationer herom, samt fagudvalgets vurdering heraf.

Det fremgår ikke af ansøgningen, hvor i organisationsperspektivet dette interview er blevet anvendt, hvorfor fagudvalget ikke kan vurdere validiteten heraf.

8.2 Resultatgennemgang

Som ansøger også gør opmærksom på i ansøgningen s. 47, er det væsentligt at bemærke, at HAL-vejledt TUR-BT ikke er en ny sundhedsteknologi, men har været anvendt og anbefalet i danske kliniske retningslinjer siden 2007 til diagnosticering og behandling af blærecancer. I 2018 blev NBI indført, hvilket medførte et drastisk fald i anvendelsen af HAL. I dag anvendes HAL-vejledt TUR-BT kun i to af landets fem regioner, særligt på to hospitaler, mens de øvrige regioner er gået helt over til NBI.

Jf. evalueringsdesignet ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for nedenstående emner vedr. det organisatoriske perspektiv. Emnerne er af rapporteret under to overskrifter; *Fysiske rammer* og *Samspil med personale* og ses i nedenstående Tabel 15.

Tabel 15 – Emner der forventes belyst i forbindelse med de organisatoriske implikationer

Emne	Beskrivelse
Fysiske rammer	
1. Samspil med teknologi	Ansøger bedes beskrive, hvilke teknologier der er påkrævet for, at BLC kan anvendes, og om der kan opstå problemer i forhold til samspil med anvendt software, teknisk udstyr, mv. I denne forbindelse vil det være relevant for ansøger at beskrive, hvorledes disse udfordringer kan imødekommes.
2. Forventet levetid på hardware	Ansøger bedes beskrive, hvad den forventede levetid på BLC-specifikt hardware er, herunder lyskablerne, lyskilder, og optikker til cystoskoperne, i forhold til standardudstyr til hvidt-lys TUR-BT (NBI kræver ikke speciel hardware) Det medtages i betragtningen, at der anvendes autoklave i forbindelse med rengøring af cystoskoper og lyskabler.
Samspil med personale	
3. Personale og tidsforbrug	HAL instilleres i blæren inden proceduren. Ansøger bedes beskrive hvilke faggrupper der forventeligt varetager denne arbejdsgang og tidsforbruget forbundet hermed, samt eventuelle andre faktorer, der kan have betydning for personalets tidsforbrug i forbindelse med proceduren.
4. Kvalifikationer	Ansøger skal beskrive, om anvendelse af teknologien kræver særlige kvalifikationer (viden eller færdigheder) ved personale, der udfører HAL-vejledt TUR-BT, som forventeligt ikke er nødvendige, hvis der anvendes NBI, eksempelvis i forbindelse med instillation af HAL eller under udførelsen af TUR-BT.
5. Oplæring af personale	Ansøger bedes beskrive, hvilke kompetencer, personalet bør besidde for at kunne anvende HAL-vejledt TUR-BT, herunder også, om der er behov for eventuelt kompetenceløft blandt sundhedspersonale. Ansøger skal beskrive, hvordan en eventuel oplæring i brugen af HAL-vejledt TUR-BT forventes gennemført, f.eks. om denne varetages af leverandør eller lignende. Ansøger skal beskrive eventuel kompetenceudvikling i forbindelse med anvendelsen af HAL-vejledt TUR-BT, hvor dette er relevant. Herunder skal ansøger beskrive, om det er forventeligt, at brugere (sundhedspersonale) vil have en tidsperiode, hvori man ikke kan få det fulde/forventede udbytte af interventionen. Her bør ansøger estimere, hvor lang tid eller hvor meget anvendelse denne læringskurve strækker sig over. Ansøger bedes sammenligne oplæringsperioden af personalet for HAL-vejledt TUR-BT med oplæringsperioden for NBI.

8.2.1 Fysiske rammer

I nedenstående afsnit redegøres der for ansøgers besvarelse af de forhold der vedrører *Samspil med teknologi* og *Forventet levetid på hardware*.

8.2.1.1 Samspil med teknologi

Jf. evalueringsdesignet bedes ansøger beskrive, hvilke teknologier der er påkrævet for, at HAL kan anvendes, og om der kan opstå problemer ift. samspillet med software, teknisk udstyr mv. samt hvordan dette kan imødekommes. Ansøgers besvarelse ses herunder.

The equipment required for this procedure - regardless of whether HAL or NBI is used - involves a processor, a light source, a camera head, a light cable and a cystoscope. A button on the camera head allows to switch between BLC and WLC or NBI and WLC. For HAL/BLC there are three manufacturers of this equipment: Karl Storz, Olympus and Richard Wolf.

A switch on the camera head allows for urologists to visualise the bladder under WL with BL enabled via a switch. Although some centres report that equipment is interchangeable and is used as such, the Manufacturers do not recommend nor guarantee equipment when used in this way. Some hospitals in Denmark are already equipped with HAL-enabled equipment but most are not.

Ansøgningen s. 44

Det hardware som er påkrævet for at kunne foretage HAL-vejledt TUR-BT er ifølge ansøger en søjle med lyskabel og lyskilde med blåt og hvidt lys til cystoskopet og et kamerahoved. På kamerahovedet kan der skiftes mellem hvidt og blåt lys eller NBI og hvidt lys. Der er tre leverandører af udstyr med blåt lys; Karl Storz, Olympus og Richard Wolf. Ift. NBI er det kun Olympus der leverer denne type kabler. Fabrikkerne anbefaler ikke at udskifte dele af udstyret ved behov, selvom det flere steder er praksis.

If. Software til udstyret beskriver ansøger følgende:

All enhanced visualisation methods require a processor housing the light source. Software for this is provided and updated by the manufacturer. In the case of NBI, most hospitals are already equipped with an Olympus processor.

Ansøgningen s. 45

Ansøger beskriver ikke, om der kan forekomme problemer ift. samspillet mellem det tekniske udstyr, men beskriver følgende: *"HAL/BLC requires specialized equipment and, in some hospitals, or clinics, this may not be compatible with existing systems currently in use"* (Ansøgningen s. 46). Fordi mange hospitaler har erstattet HAL-vejledt TUR-BT med NBI, vil det kræve, at disse hospitaler genanskaffer HAL-kompatibelt udstyr med blåt lys, for at kunne foretage proceduren.

8.2.1.2 Forventet levetid på hardware

Jf. evalueringsdesignet bedes ansøger beskrive levetiden på BLC-specifikt hardware, herunder lyskabler, lyskilder og optikker, samt rengøring heraf. Ansøger beskriver således:

Light cables and optics do have a limited lifespan regardless of whether these are for WLC, HAL or NBI. Anecdotal information suggests cables can be used for 2+ years - the optics even longer - however this would need to be validated with the manufacturer. In the case of the light source, this is the same light source whether used for WLC or HAL/BLC, so there is no difference.

Ansøgningen s. 45

Ansøger beskriver en levetid på lyskablerne på +2 år, men denne information er ifølge ansøger ikke valideret ved producenten. Fagudvalget bemærker, at lyskablerne til BLC ikke direkte går i stykker, men mister lysstyrke med tiden, hvilket løbende og tiltagende påvirker kvaliteten af undersøgelsesresultaterne i lyskablets levetid. Fagudvalget vurderer derfor, at den af ansøger anslåede levetid på +2 år er yderst urealistisk. Fagudvalget vurderer, at kablerne til HAL-vejledt TUR-BT holder mellem 6 måneder og 1 år, hvilket er kortere tid, end kablerne, der anvendes til NBI og hvidt lys. Dernæst bemærker fagudvalget, at ansøger angiver, at der ikke skal anvendes en særlig lyskilde til HAL-vejledt TUR-BT og påpeger, at HAL-vejledt TUR-BT netop kræver en kraftigere pære med blåt lys, som med tiden vil brænde ud og effekten forringes. Dette gør sig ikke gældende for lyskilden til NBI.

Vedr. Levetiden på software skriver ansøger, at producenterne af processorerne ikke beskriver levetiden af deres produkter ifølge deres hjemmesider.

Ift. rengøring af udstyret, kan det nyeste udstyr til HAL rengøres ved almindelige steriliseringsmetoder såsom autoklave, idet de ikke længere består af væskefyldte kabler. De tidligere kabler, som er væskefyldte, kan ikke autoklaves, men steriliseres i stedet ved andre metoder, herunder ethylenoxidopløsninger. Disse rengøringsmetoder adskiller sig ikke fra NBI-udstyr:

The equipment is re-usable, with autoclaves used to clean cystoscopes and some light cables. Fluid-filled light cables cannot be autoclaved, instead they are soaked for short periods in sterilising solutions. Novel BL-equipment do not use fluid-filled light cables anymore.

Ansøgningen s. 45

Autoclaves are already used to clean cystoscopes and some light cables. Fluid filled light cables cannot be autoclaved but instead are sterilised using other methods including ethylene oxide solutions. As this is already the case with NBI equipment, we do not anticipate any changes to this process if HAL is re-introduced. Furthermore, the latest HAL-enabled equipment are not based on fluid filled light cables anymore, and common sterilisation methods can be used according to WLC-light cables.

Ansøgningen s. 45

Fagudvalgets vurdering af Fysiske rammer

Fagudvalget bemærker at ansøgers beskrivelse af de fysiske rammer vedr. anvendelsen af HAL sammenlignet med NBI er mangelfuld.

Fagudvalget anerkender, at ansøger ikke nødvendigvis har detaljeret kendskab til HAL-relateret udstyr, der markedsføres af forskellige konkurrerende producenter. Fagudvalget bemærker dog, at man måtte forudsætte et samarbejde mellem ansøger og producenterne af det nødvendige udstyr, hvorigennem information til ansøgningen måtte kunne tilvejebringes.

Fagudvalget bemærker at genindførslen af HAL-vejledt TUR-BT for mange hospitaler vil være forbundet med anskaffelsen af nyt udstyr, idet de ikke længere er i besiddelse af udstyr til blå lys.

Fagudvalget vurderer herudover, at især de lyskabler der anvendes til HAL-vejledt TUR-BT med aktuell teknologisk stand har en kortere levetid end anført af ansøger, og således resulterer i øgede faste udgifter eller reduceret kvalitet af procedurerne.

8.2.2 Samspil med personale

I nedenstående afsnit redegøres der for ansøgers besvarelse af de forhold der vedrører *Personale og tidsforbrug, Kvalifikation og Oplæring og personale*.

8.2.2.1 Personale og tidsforbrug

Den væsentlige proceduremæssige forskel på HAL og NBI er, at HAL kræver instillation af HAL i blæren minimum en time inden TUR-BT. NBI kræver ikke forberedelse inden TUR-BT.

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger beskrive, hvilke faggrupper der forventeligt varetager instillation af HAL i blæren, tidsforbruget forbundet hermed samt eventuelle andre faktorer, der kan have betydning for personalets tidsforbrug. Ansøger beskriver følgende:

HAL is instilled into the bladder before the procedure. Nursing staff or nursing assistants will perform this, which takes place at least one hour before the TUR-BT. The instillation itself is a straightforward procedure performed by single-use catheterisation of the bladder and instillation of Hexvix into the bladder and is typically undertaken at the same time as urine tests are performed for Urinary Tract Infections.

Ansøgning s. 45

Det vil forventeligt være sygeplejersker eller social- og sundhedsassistenter der udfører instillationen af HAL i blæren. Instillationen foretages mindst en time inden TUR-BT. Ansøger har ikke beskrevet, hvor lang tid selve instillationen forventes at vare.

8.2.2.2 Kvalifikationer

Jf. evalueringsdesignet, skal ansøger beskrive, om HAL kræver særlige kvalifikationer, herunder viden eller færdigheder, hos det personale, der udfører HAL, som forventeligt ikke er nødvendige ved NBI, eksempelvis i forbindelse med instillation af HAL i blæren.

Ansøger beskriver på s. 46 i ansøgningen, at TUR-BT-proceduren varetages af urologer, varierende fra uddannelseslæger til specialiserede kirurger, afhængig af hospitalet. Ansøger beskriver ikke, om HAL kræver særlige kvalifikationer fra dette personale, sammenlignet med NBI.

8.2.2.3 Oplæring og personale

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger beskrive, hvilke kompetencer det sundhedsfaglige personale bør besidde for at kunne anvende HAL, og om der er behov for eventuelle kompetenceløft. Dernæst skal ansøger beskrive, hvordan en eventuel oplæring vil foregå. I forbindelse med oplæringsperioden skal ansøger beskrive, om der under kompetenceudviklingsperioden vil være en tidsperiode, hvor det sundhedsprofessionelle personale i oplæring ikke har det forventede udbytte af interventionen, og hvor lang tid denne læringskurve strækker sig over. Oplæringsperioden for HAL bør sammenlignes med oplæringsperioden for NBI.

Om oplæringen skriver ansøger således:

NBI requires special training (typically provided by the manufacturer) in order for it to be used correctly. HAL-guided TUR-BT also requires training (typically provided by Photocure, the applicant). As with most procedures, there is a learning curve which again like NBI, is considered to be in the region of 20 procedures [94]. Anecdotal information obtained from physicians suggest this is the same with NBI.

Ansøgningen s. 45

Training in the use of BLC is important. There is a learning curve when using HAL/BLC, with studies reporting as many as 20 procedures [94]. Equipment manufacturers and Photocure field teams are able to support with this in addition to peer-supported procedure training as required.

Ansøgningen s. 47

I ovenstående angiver ansøger, at der forventeligt vil være en læringskurve på omkring 20 udførte procedurer i forbindelse med oplæringen i HAL-vejledt TUR-BT. Det formodes, at denne beskrivelse dækker over den lægefaglige læringskurve, og ikke over oplæring i installation af HAL, som varetages af sygeplejersker eller assistenter. Ydermere angiver ansøger, at firmaet selv (Photocure), vil bistå oplæringen i brugen af HAL, men beskriver ikke hvordan denne oplæring foregår, eller tidsforbruget hermed.

Fagudvalgets vurdering af Samspil med personale

Ift. personale og tidsforbrug bemærker fagudvalget, at hos immobiliserede patienter må det forventes, at det kan være tidskrævende at instillere HAL inden proceduren, hvorfor der skal sættes længere tid af til denne patientgruppe.

Fagudvalget bemærker, at patienter der skal have foretaget en HAL-vejledt TUR-BT ikke kan være nr. 1 på dagens operationsliste, da HAL skal instilleres først.

Ansøger angiver, at der forventes en læringskurve på 20 udførte procedurer for, at klinikerne har den tilstrækkelige erfaring i at identificere blæretumorer ved hjælp af blåt lys. I den kilde ansøger anvender til at begrunde dette svar med, angives det i studiets abstract, at efter 30 udførte procedurer har klinikerne opnået "excellent agreement". Fagudvalget anerkender dette resultat med det forbehold, at 30 udførte procedurer kun er nok oplæring, hvis der rent faktisk også er tumorer at se på de 30 cases. Ansøger beskriver heller ikke, at proceduren også kræver oplæring af OP-personalet til autoklavering af lyskablerne.

Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke sammenligner denne læringskurve med NBI, eller beskriver, hvordan oplæringen vil foregå. Fagudvalget vurderer, at oplæringen for det kliniske personale både bør ske ift. HAL-vejledt TUR-BT og NBI, og vil kræve det samme antal udførte procedurer, før klinikerne har opnået et tilstrækkeligt kompetenceniveau.

8.2.3 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

De afsnit fra ansøgningen, der er anvendt i denne rapport, er baseret på et klinisk studie af Gravas et al. 2012. Da det ikke har været muligt for sekretariatets søgespecialist at fremskaffe artiklen af Gravas et al. Som fulltext, er der ikke lavet en evidenskvalitetsvurdering heraf. Gravas et al. er af ansøger anvendt til at angive, at der er en læringskurve på 20 udførte procedurer, i forbindelse med oplæringen i HAL-vejledt TUR-BT.

8.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget anerkender, at HAL-vejledt TUR-BT er en procedure, som tidligere har været veletableret i Danmark, men gradvist er blevet erstattet af NBI flere og flere steder. Fagudvalget vurderer, at oplæringen af personalet i instillation af HAL og udførelse af HAL-vejledt TUR-BT ikke vil være en udfordring. Fagudvalget vurderer endvidere, at der er en oplæringskurve for operatørerne til opnåelse af optimale resultater, men at denne er sammenlignelig for både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Fagudvalget vurderer, at de største udfordringer ift. de organisatoriske implikationer findes i, at sygeplejerskerne skal bruge ekstra tid til instillation af HAL inden proceduren. Er der tale om handicappede patienter, kan dette være særligt tidskrævende. Dernæst ser fagudvalget en udfordring i, at der skal bruges specielt udstyr til HAL-vejledt TUR-BT, som ydermere delvist løbende skal udskiftes for opretholdelse af høj kvalitet af procedurerne. NBI-vejledt TUR-BT har ikke disse udfordringer (med undtagelse af et fast installeret optisk filter i lyskilden).

9 Sundhedsøkonomi

9.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet vedrørende Sundhedsøkonomi er baseret på studier med epidemiologisk data, kliniske metaanalyser, data vedrørende livskvalitet samt danske omkostningsdata, som præsenteres i de følgende afsnit.

9.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har screenet for sundhedsøkonomiske studier, som beskrevet i afsnit 5, og beskriver yderlig nedenfor grundlaget for ekskludering af alle 7 fundne studier.

Literature searches identified seven potentially relevant published economic analyses assessing the impact of different imaging strategies used alongside TUR-BT [6, 79, 96-100]. Three were cost-utility analyses, one was a cost-benefit analysis and three were pure cost analyses. All of the identified models compared the use of BLC-assisted TUR-BT vs standard WLC-assisted TUR-BT – none included an assessment of NBI-assisted TUR-BT. Equally, there were no analyses carried out from a Danish perspective. The model structure that we used was developed de novo, without reference to previously published models, as none of the published structures met the requirements of the DTC's evaluation design. For these reasons, all were excluded from further consideration. For the sake of transparency, a summary of the excluded studies is included in Table 35 (Annex 11.5).

Ansøgning side 48

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

In- og eksklusionskriterier for den sundhedsøkonomiske søgning og yderligere argumentation er mangelfulde. Fagudvalget betvivler dog ikke, at der ikke findes sundhedsøkonomiske studier, der kan overføres direkte til det pågældende evalueringsdesign i en dansk kontekst.

9.2 Sundhedsøkonomisk analyse og model

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) ved behandling med HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med NBI til patienter med blærekræft. Dette er i overensstemmelse med evalueringsdesignet.

9.2.1 Analyseperspektiv

Ansøger har udarbejdet de sundhedsøkonomiske analyser med et begrænset samfundsperspektiv med en 50 års tidshorisont, hvilket i praksis er en livstidshorisont for patientpopulationen og derfor i overensstemmelse med evalueringsdesignet. Omkostningerne og effekterne (QALY) er diskonteret med 3,5% i overensstemmelse med Finansministeriets diskonteringsrente og det tidligere Behandlingsråds metodevejledning. Ansøger baserer de sundhedsøkonomiske analyser på en semi-markov model med trackere.

Fagudvalgets vurdering af analyseperspektiv

Fagudvalget bemærker, at ansøger har udført de sundhedsøkonomiske analyser i overensstemmelse med specifikationerne i evalueringsdesignet.

9.2.2 Population

Populationen er defineret i PICO, som voksne patienter (≥ 18) med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. De kliniske inputs i den sundhedsøkonomiske model, der har relation til populationen er nærmere beskrevet i afsnit 9.2.5.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers valgte population

Fagudvalget accepterer ansøgers population.

9.2.3 Intervention og komparator(er)

I overensstemmelse med evalueringsdesignet sammenligner ansøger HAL-vejledt TUR-BT med NBI-vejledt.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers valgte population, intervention og komparator(er)

Fagudvalget accepterer ansøgers intervention og komparator.

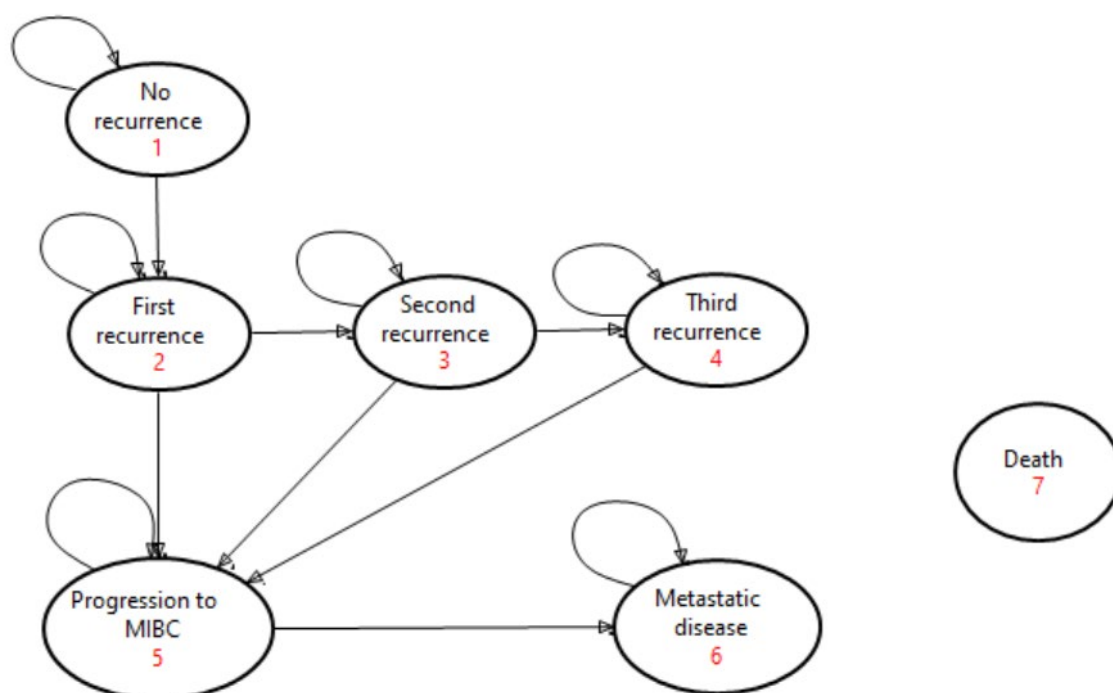
9.2.4 Model og tidshorisont

Ansøger har gennemført analyserne som en semi-Markov-model, med seks sundhedstilstande og en absorberende dødstilstand. De fem første tilstande ("Ingen tilbagefald", "Første tilbagefald", "Andet tilbagefald", "Tredje tilbagefald" og "Progression til MIBC") afspejler de ønskede udfald fra evalueringsdesignet. "Metastatisk sygdom" og "Død" har ansøger medtaget for modellens struktur og kliniske relevans, selvom de ifølge ansøger, ikke forventes at variere mellem interventionsgrupperne. Ansøger beskriver at overgange mellem sundhedstilstande blev beregnet i to trin, grundet manglende direkte sammenlignelige data. Det betyder at modellens grundstruktur baseres på tid-til-hændelse-analyser fra patienter behandlet med konventionel WLC-vejledt TUR-BT ved hjælp af langvarige epidemiologiske data (se afsnit 8.2.5.1 i ansøgning). Dernæst blev effekten af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT integreret i modellen ved hjælp af hazard ratios fra meta-analyser af kliniske forsøg (se afsnit 8.2.5.2 i ansøgning). Overgangene varierer over tid og bygger på data fra overlevelseskurver (se afsnit 8.2.5.4 i ansøgning). Ansøger anvender en tidshorisont på 50 år svarende til en livstidshorisont og en cykluslængde på 1 måned. Cykluslængden var 1 måned for at fange en høj grad af detaljer i de varierende opfølgings- og monitoreringsprotokoller, der er defineret i de kliniske retningslinjer udstedt af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [7]. Da cykluslængden er så kort, blev det af ansøger ikke anset nødvendigt at anvende halvcyklusjustering på de påløbne omkostninger og nytteværdier. Ansøger har i bilag yderlig uddybet valget af model struktur:

The evidence base for NBI-guided TUR-BT is extremely limited, with no published RCTs following up patients for more than 12 months. Although longer follow-up (up to 55 months) is available for one RCT in HAL-guided TUR-BT [19], there remains insufficient data to allow a meaningful long-term projection of outcomes for both treatments to be evaluated. The strategy

adopted, therefore, was to take 10–15-year clinical outcomes data for WLC-guided TUR-BT [102–104] and use these to create a state transition backbone for the model, referencing the six primary health states. Given that RCTs exist that compare both HAL-guided TUR-BT and WLC-TUR-BT from the perspective of time to first recurrence, we were able to extract data from these studies and carry out two parallel meta-analyses that provided estimates of the hazard ratios for each treatment option. These HRs could then be applied to the core WLC-TUR-BT recurrence curves, in order to model the impact of each on the baseline transition from recurrence-free to the point of first recurrence. For the base case, the other three survival curves were used in the unmodified state, using the assumption that progression, metastasis and death would be uninfluenced by the technology used for the initial TUR-BT.

Ansøgning side 123



9.2.5 Kliniske input parametre

Ansøger angiver epidemiologisk og klinisk input parametre i nedenstående tabeller. Studierne giver modelinputs angående sandsynligheder for tilbagefald, progression, metastasefri overlevelse og generel overlevelse svarende til modelstrukturen.

Epidemiologiske data:

Ansøger beskriver at der findes relativt få datakilder, der dokumenterer langsigtede overlevelseskurver for kritiske udfald i NMIBC. Da evalueringsdesignet ønsker at se en livstidshorisont, og da der er usikkerheder forbundet med ekstrapolering af overlevelseskurver, forsøgte ansøger at identificere kilder, der minimerede behovet for at estimere tidlige udfald. På denne baggrund blev tre studier valgt, som leverede overlevelsesdata over 10–15 år efter diagnose [47–49].

For tilbagefald og progression blev Kaplan-Meier-overlevelseskurver op til 10 års opfølgning udtrukket fra en 2014-undersøgelse af 1.892 patienter fra Danmark, Holland og Spanien [47]. Det var ansøgers hensigt at bruge danske data, men da disse studier omfattede en udvalgt gruppe af højrisikopatienter, blev hollandske data valgt i stedet, da de repræsenterede en mere typisk patientgruppe (639 patienter)[47]. Alle blev behandlet med konventionel WLC-vejledt TUR-BT, hvilket gav et neutralt sammenligningsgrundlag. Studiets primære fokus var på risikostratificering, hvilket resulterede

i separate Kaplan-Meier-kurver for tre risikogrupper. Da der var utilstrækkelige data for HAL og NBI, blev hazard-tabeller anvendt for en samlet vurdering af overlevelseshabilitet.

For metastasefri overlevelse fandt ansøger få relevante data i litteraturen. De fleste studier omhandlede MIBC, og kun ét retrospektivt studie af 434 NMIBC-patienter fra to japanske hospitaler kunne identificeres [48]. På trods af dette vurderede ansøger at progression til metastatisk sygdom ikke var en afgørende faktor, hvilket blev bekræftet i følsomhedsanalyserne. Derfor blev de japanske data accepteret. Overlevelseshkurverne var opdelt efter tilstedeværelsen af kronisk nyresygdom, og igen blev hazard-tabeller brugt til at samle kurverne.

De samlede mortalitetsdata blev af ansøger udtrukket fra en stor amerikansk database med cirka 98.000 NMIBC-patienter diagnosticeret mellem 2004 og 2014 [49]. Overlevelseshkurver var tilgængelige for forskellige tumortyper, og den valgte kurve repræsenterede patienter med højrisiko Ta eller lavrisiko T1 tumorer, da dette lå midt i de tilgængelige overlevelseshkurver.

Variable	Study period (Maximum follow-up)	Median value (IQR); % with outcome at 10 years	Reference	Probability distribution
Cumulative recurrence probability ¹	120 months	Low risk: 51 months; (16-NR) 58.3% at 10 years Intermediate risk: 30 months (9-NR) 67.5% at 10 years High risk: 28 months (9-NR) 71.2% at 10 years	[102]	PERT ²
Cumulative progression probability ³	120 months	Low risk: median NR. 11.1% at 10 years Intermediate risk: median NR 20.4% at 10 years High risk: median NR 45.6% at 10 years	[102]	PERT ²
Metastasis-free survival	140 months	Low risk (no CKD) NR 2.5% at 10 years High risk (CKD) 24.6% at 10 years	[103]	PERT ²
Overall survival	190 months	Median: 108 months (57-NR) 53% at 10 years Both data points for Ta high grade/T1 low grade	[104]	PERT ²

Data fra kliniske forsøg:

Den systematisk litteraturgennemgang identificerede 9 randomiserede studier af HAL-guget TUR-BT vs. WLC-guget TUR-BT med tilbagefaldsdata og en opfølgning på 12-55 måneder [24,26,27,29–32,37,38]. Af disse indeholdt 8 studier tilstrækkelige data til at beregne tid til tilbagefald. For NBI-guget TUR-BT opfyldte kun to studier søgekriterierne, begge med en opfølgning på 12 måneder [34,35], mens to andre var potentielt egnede, men havde begrænsede data [50,51].

For sygdomsprogression var der fire studier med data for HAL-guget TUR-BT, men ingen for NBI-guget TUR-BT, da RCT-studierne havde kort opfølgningstid [27,29,37,38]. For at undgå bias fra arbitrært udvalgte studier blev parrede meta-analyser anvendt. En gennemgang af 16 meta-analyser viste, at ingen opfyldte kravene for tid til tilbagefald, mens én kunne anvendes til progression. Derfor udførte ansøger en ny meta-analyse for tilbagefaldsdata, og denne blev anvendt til de relative effekt-estimer i den sundhedsøkonomiske model.

For NBI-guget TUR-BT viste ingen af de tre meta-analyser en signifikant forskel i tilbagefald sammenlignet med WLC-TUR-BT. Dog blev det af ansøger antaget, at NBI-guget TUR-BT havde en

fordel, og HR=0,74 fra de to høj kvalitetsstudier blev valgt som base case, mens alternative estimer blev undersøgt i scenarieanalyserne.

For sygdomsprogression var der ingen evidens for, at NBI-guidet TUR-BT reducerede risikoen, så ansøgers model antager ingen effekt. For HAL-guidet TUR-BT viste analysen en signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (HR=0,69), men det er ifølge ansøger uklart, om denne effekt er uafhængig af den forsinkede tid til tilbagefald [27,29,37,38]. Da progression til MIBC næsten altid sker efter mindst ét tilbagefald, blev det af ansøger antaget, at forsinkelse af tilbagefald indirekte forsinkede progression. Derfor blev det i base case antaget, at HAL-guidet TUR-BT ikke havde en direkte effekt på progression, mens en scenarieanalyse undersøgte den modsatte antagelse.

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Reference	Probability distribution
Disease recurrence	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.63 (0.49 – 0.82) P = 0.001	[2-4,6,7,9,10,19,76,77]	Log normal
Disease recurrence	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ¹	1 year	HR: 0.74 (0.42 – 1.32) P = 0.308	[11,12]	Log normal
	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ²	1 year	HR: 0.77 (0.51 – 1.18) P = 0.235	[11-13]	Log normal
	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ³	1 year	HR: 0.67 (0.42 – 1.06) P = 0.084	[11-14]	Log normal
Disease progression	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.69 (0.48 – 0.98) P = 0.04	[2,3,10,19]	Log normal
Disease progression	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT	No studies with NBI-GUIDED TUR-BT identified for this outcome			

Notes:

1. Analysis based on two high quality studies [11,12]
2. Analysis as for option 1 but including study with recurrence analysis for 37% of randomised patients [13]
3. Analysis as for option 2 but including study only published as abstract [14]

9.2.6 Transformerig af data

Der er to centrale transformationsprocesser i denne model. Den første omhandler brugen af meta-analyse til at estimere hazard ratios for de to relevante teknologier (beskrevet i Klinisk effekt og sikkerhed), mens den anden beskriver anvendelsen af hazard-funktioner til at integrere overlevelsesdata i modellen.

Anvendelse af hazard-funktioner til at integrere overlevelsesdata i modellen beskriver af ansøger således:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ansøgning s.56-57

9.2.7 Ekstrapolering af overlevelse, progressionsfri overlevelser og tilbagefald

Data for alle fire relevante helbredstilstande er baseret på langsigtede overlevelsedata, der strækker sig over en periode på 120-190 måneder (Ansøgning s.57). For at indfange den, i evalueringsdesignet, specificerede livstidshorisont blev disse overlevelsedata ekstrapoleret til 600 måneder. Ansøger har anvendt en "hazard table approach" til at estimere langsigtede prognoser. Ansøger har vurderet og fundet de hazard-funktioner, der matcher Kaplan-Meier-kurver fra de kliniske studier. Disse funktioner anvendes derefter til at ekstrapolere overlevelsedata over en livstidshorisont. Traditionelt bruges parametriske modeller som Gompertz, Weibull og lognormal, men ansøger argumenterer for, at deres metode er mere fleksibel og klinisk plausibel. Ansøger sikrer, at deres simulerede kurver både stemmer overens med de oprindelige data og giver realistiske langsigtede estimater. De udfører også scenarieanalyser med alternative ekstrapolationsmetoder for at validere resultaterne. Ifølge ansøger gør deres metode det muligt at modellere risici og sandsynligheder for sygdomsforløb.

[REDACTED]

Ansøgning bilag 11.8.1

Fagudvalgets vurdering af modelstruktur, data og ekstrapolering

Ekstrapolering

Sekretariatet har gjort ansøger opmærksom på, at den metode der er anvendt til ekstrapolering, ikke er den der beskrives i metodevejledningerne, derfor er ansøger i valideringsprocessen blevet bedt om at fremvise resultater med en parametrisk metode. Ansøger efterkommer dette og viser resultaterne i følsomhedsanalyserne. Sekretariatet har ligeledes undersøgt andre distributioner, men medgiver at LogNormal som ansøger anvender er passende.

9.2.8 Effekt

Ansøger anvender som angivet i evalueringsdesignet QALY som effektmål. Argumentation for effektmålet uddybes af ansøger her:

In patients whose disease progresses to MIBC or metastatic disease, the effect is substantially greater, given the more physically and psychologically impactful nature of the management strategies (cystectomy, radiotherapy, chemotherapy). There is a clear trend towards deterioration in quality of life as patients advance through the stages of the disease, over and above any impact purely associated with ageing [106].

Given that the primary drivers of deteriorating quality of life are treatment-related, any approach that can delay transition from a less severely to a more severely affected health state may be expected to yield quality of life gains.

Ansøgning s. 58

Ansøger fandt i den systematiske litteratursøgning ingen RCT-studier, der anvendte QALY på en måde der, af ansøger, blev fundet passende for modellen, hvorfor ansøger har søgt efter anden litteratur. Ansøger fandt flere studier [52–54], men de fleste fokuserede ifølge ansøger på subgrupper med alvorlig sygdom, og anvendte ikke et generisk værktøj til at udlede livskvaliteten. Alle studier med undtagelse af ét, blev derfor, af ansøger, ekskluderet.

We identified one study that met with our first two criteria, in that it used a generic TTO methodology to elicit utilities, with all aspects of the pathway of disease being documented within the same elicitation study [113 (suppl table 1)]. Unfortunately, it was a UK rather than Danish perspective. Additionally, it was based on a high risk NMIBC population undergoing treatment with BCG, rather than an all-risks population. However, despite these limitations it offered the most reliable set of utility estimates that we could identify from the literature and in consequence we chose it to populate all stages of the model. We chose to use median rather than mean values as the point estimate within the model, as the results were significantly skewed, resulting in potentially unrepresentatively low values for the mean utilities.

Ansøger anvender derved effektestimater fra Cooper et al., 2023 [55].

Tabel 16 Effektestimater

Ref.	Patient population	Year of publication	Population size, number	Instrument applied to estimate preferences	Weights applied (value)	Statistical treatment
[113]	General public (TTO study)	2023	202	Disease state vignettes + time trade off analysis	See table 44	Time trade off analysis scaled to EQ-5D utility valuations

Table 44: Utility results from Cooper et al [113]

Utility scores	No high grade recurrence	High grade recurrence	>1 year post cystectomy	MIBC with metastases	First year post cystectomy (men)	First year post cystectomy (women)
Minimum	0.175					
Lower quartile	0.675	0.475	0.425	0.125	-0.042	0.104
Median	0.825	0.625	0.675	0.375	0.375	0.458
Mean	0.781	0.586	0.572	0.283	0.249	0.334
Upper quartile	0.925	0.775	0.825	0.600	0.625	0.708
Maximum	0.975	0.975	0.975	0.975	0.958	0.958

Fagudvalgets vurdering af effektestimater

Fagudvalget bemærker, at der ikke er sammenhæng mellem det effektstudie omhandlende QALY, der er anvendt i Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi [24,55]. Ydermere gør fagudvalget opmærksom på, at Cooper et al., 2023 [55] afrapporterer data vedrørende livskvalitet i en højrisiko grupper med NIMBC og ikke alle risikogrupper. Der er ikke ellers anvendt data på subgruppe niveau. Fagudvalget bemærker også at der er væsentlig forskel mellem de to studiers fund, hvor ansøgers model resulter i højere utility værdier end Heer et al., 2022 [24]. På trods af dette, vurderer fagudvalget at det over en livstid er små forskelle.

9.2.9 Omkostningselementer

De inkluderede omkostninger er angivet i Tabel 17, Tabel 18, Tabel 19 og Tabel 20 og tager udgangspunkt i forløbsbeskrivelser fra den danske retningslinje og det danske DRG-system [7,56]. Patienttid er beregnet og inkluderet som beskrevet i metodevejledningen og evalueringsdesignet.

Tabel 17 - Omkostninger for Hal vejledt TUR-BT og NBI vejledt TUR-BT (referencenumre er fra ansøgningen)

Cost component	Cost per patient*, DKK (95%CI)	Probability distribution**	Annuitized	Allocated	Ref.
HAL-guided TUR-BT					
Procedure	DKK 20,385 per patient DRG 11MP17	gamma			[110]
Patient time	DKK 347 per procedure	gamma			[111]
NBI-guided TUR-BT					
Procedure	DKK 12,480 per patient DRG 11MP24	gamma			[110]

Tabel 18 - Værdisætning af omkostningskomponenterne forbundet med forskellige sundhedstilstande og hændelser inkluderet i den sundhedsøkonomiske model. (referencenumre er fra ansøgningen)

Health state / event	Cost component	Valuation, DKK 95% (CI)	Probability distribution*	Ref.
Pre-progression (low/intermediate risk – BCG not given)	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
Pre-progression (intermediate/high risk – BCG given)	BCG (TICE strain) 12.5mg	700	gamma	Hospital
	Instillation of BCG DRG 11PRO4	1,233	gamma	[110]
	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
Progression to MIBC (cystectomy)	Cystectomy DRG 11MP04	234,681	gamma	[110]
	CT scan DRG 30PRO07	2,023	gamma	[110]
Progression to MIBC (bladder conserving)	TUR-BT DRG 11MP24	12,480	gamma	[110]
	Radiotherapy DRG 27MP05	40,193	gamma	[110]
	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
	CT scan DRG 30PRO07	2,023	gamma	[110]
Metastatic disease	Chemotherapy (see note below table 24)	10,000 – 100,000 per month	gamma	Clinician opinion

Tabel 19 - De samlede omkostninger forbundet med sundhedstilstande og hændelser, estimeret som mængden af de individuelle omkostningskomponenter forbundet med sundhedstilstanden/hændelsen ganget med værdisætningen af omkostningskomponenten.

Health state/ event	Cost component	HAL-guided TUR-BT + NBI-guided TUR-BT Ave. quantity consumed	
		Cost of the component, DKK per health state/event	Total cost, health state /event, DKK
Pre-progression (low/intermediate risk – BCG not given)	Surveillance cystoscopy	Year 1: 8,374 Year 2-5: 4,187	Year 1: 8,374 Year 2-5: 4,187
Pre-progression (intermediate/high risk – BCG given)	BCG (TICE strain) 12.5mg	Year 1: 10,500	Year 1: 45,743
	Instillation of BCG	Year 1: 18,495	Year 2: 12,561
	Surveillance cystoscopy	Year 1: 16,748 Year 2: 12,561 Year 3-7: 4,187	Year 3-7: 4,187
Progression to MIBC (cystectomy)	Cystectomy	Year 1: 234,681	Year 1: 284,470
	CT scan	Year 1: 4,046 Year 2: 2,023	Year 2: 2,023
Progression to MIBC (bladder conserving)	TUR-BT	Year 1: 12,480	Year 1: 69,280 Year 2: 14,584 Year 3-5: 4,187
	Radiotherapy	Year 1: 40,193	
	Cystoscopy	Year 1-2: 12,561 Year 3-5: 4,187	
	CT scan	Year 1: 4,046 Year 2: 2,023	
Metastatic disease	Chemotherapy	Estimated 240,000 per year*	240,000

**Note: For patients in the metastatic state, there are a wide range of options, including radiotherapy, conventional chemotherapy (cisplatin + gemcitabine), checkpoint inhibitor (pembrolizumab) or palliative treatment, with little evidence to document the relative proportion of patients receiving each option, nor the duration of treatment. Depending on the category, costs can range from a few thousand DKK per month up to 100,000 DKK. This component is not a point of distinction between HAL-guided TUR-BT and NBI-guided TUR-BT, and as such is not a driver of the ICER (see tornado diagram below). It is only included in the model for the sake of completeness and therefore an arbitrary cost assumption of DKK 20,000 per month has been made.*

Fagudvalgets vurdering af omkostninger

Fagudvalget finder ingen udeladte omkostning eller manglende ressourceforbrug og vurderer, at ansøger har anvendt den ønskede metode for værdisætning, samt ansøger overordnet set har anført kilder til de inkluderede omkostningselementer. DRG-taksterne i tabellerne er retvisende.

Fagudvalget bemærker at DRG-taksten 11MP17 kun bruges til HAL-vejledt TUR-BT hvorimod 11MP24 også bruges om andre procedure end NBI-vejledt TUR-BT. Ydermere undrer det fagudvalget, at der ikke er medtaget sparede TUR-BT ved brugen af HAL-vejledt TUR-BT. Der forelægger ikke evidens i følge KEOS, men det burde ansøger forholde sig til sundhedsøkonomisk.

Fagudvalget finder ikke yderlige analyser nødvendige.

9.2.10 Resultater

Fagudvalget har ikke fundet det nødvendigt at ændre nogle analyser, da ansøger har fulgt det evalueringsdesign de havde udarbejdet og levet op til det. Det følgende er derfor en præsentation har

ansøgers hovedresultater og følsomhedsanalyser. Ansøger har også fortolket på resultaterne, som kan læses i ansøgningen. Fagudvalgets fortolkning præsenteres nederst i afsnittet.

9.2.10.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedresultat er præsenteret i Tabel 20. Omkostningerne forbundet med HAL- og NBI-vejledt TUR-BT estimeres til henholdsvis 57.764 DKK og 50.562 DKK hvilket giver en inkrementel forskel på 7.202 DKK. Forskellen i effekt estimeres til 0,095 QALYs. Det giver en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på 75.811 DKK per ekstra QALY. HAL-vejledt TUR-BT er derved dyre og bedre end NBI-vejledt TUR-BT.

Tabel 20 - Resultat af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Intervention	Total cost, DKK	Total benefit QALY	ΔC , DKK	ΔE	ICER	Statement of dominance
HAL-guided TUR-BT	57,764	6.579	-	-		
NBI-guided TUR-BT	50,562	6.484	7,202	0.095	75,811 DKK/QALY	No dominance

9.2.10.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har undersøgt usikkerheder ved hovedanalyse via deterministiske og probalistiske følsomhedsanalyser samt scenarie analyser.

9.2.10.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor betydningen af variation i forskellige parametre undersøges. I Tabel 21 fremgår ansøgers følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen. Alle uafhængige inputvariabler i modellen blev testet inden for plausible intervaller, defineret ud fra konfidensintervaller, procentvise ændringer eller maksimale/minimale værdier. Analyser blev gennemført, og tornado-diagrammer blev genereret for ICER og INMB. Ansøger bruger i deres fortolkning af resultaterne en betaling villighed på 500.000/QALY.

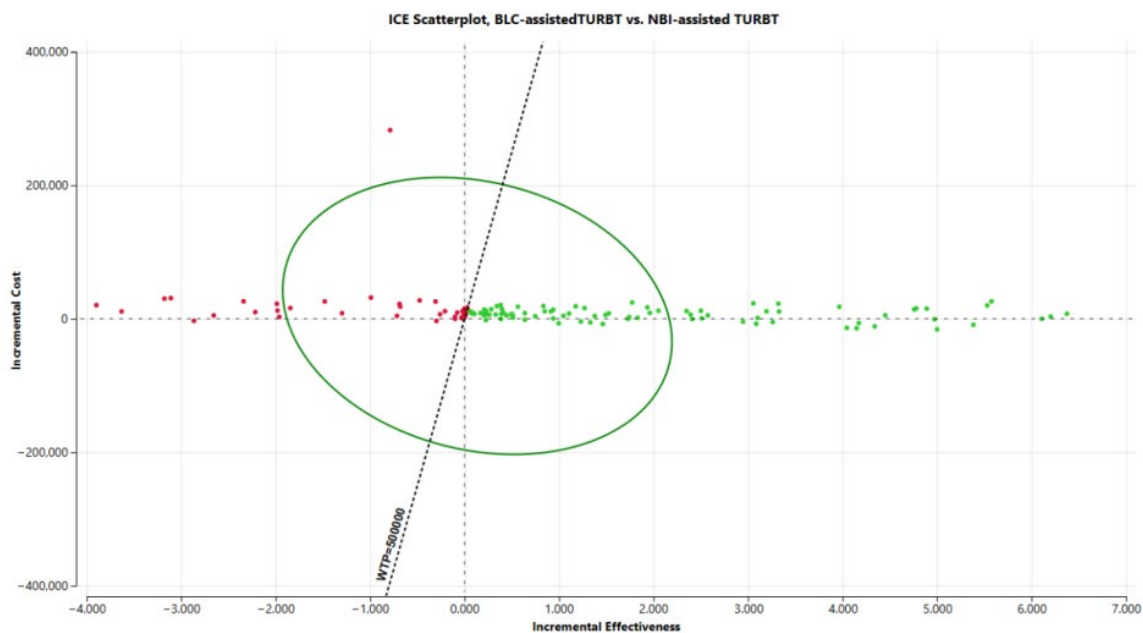
Den deterministiske analyse viser høj følsomhed i ICER og INMB for visse variabler som "HR vs WLC for time to first recurrence using BLC", her ses at hazard ratios for første tilbagefald er de mest usikre drivere af omkostningseffektivitet, og ekstreme værdier kan påvirke ICER betydeligt. Hvis effekten for HAL eller NBI er lavere end forventet, kan resultatet ændre sig til ikke at være omkostningseffektivt. Parametre som "Time to recurrence" og "Time to progression" har lavere ICER-varianter, hvilket betyder, at de har mindre påvirkning på resultaterne. Nogle parametre (fx "Monitoring and follow-up costs") påvirker primært omkostninger, men ikke QALYs, hvilket kan indikere, at de ikke har en direkte sundhedseffekt. Andre parametre har også en effekt på ICER og INMB, men ingen af de testede parametre ændrer på resultat, hvilket ses i de to tornadodiagrammer i ansøgningen side 66.

Tabel 21 - Deterministiske følsomhedsanalyser

Variable Description	Low value	Base case	High value	Inc cost (Low)	Inc cost (High)	Inc QALY (Low)	Inc QALY (High)	ICER (Low)	ICER (High)	INMB (Low)	INMB (High)
HR vs WLC for time to first recurrence using BLC	0.487	0.632	0.819	5,606	9,133	-0.057	0.250	-159,684	761,060	-37,731	119,263
HR vs WLC for time to recurrence using NBI	0.415	0.74	1.32	2,839	11,583	-0.226	0.485	-51,261	759,879	-124,565	239,703
Utility in pre-recurrence state	0.675	0.825	0.925	7,493	7,493	0.032	0.142	52,827	237,783	8,263	63,425
Utility in post-recurrence state	0.475	0.625	0.775	7,493	7,493	0.046	0.157	47,740	162,195	15,605	70,982
Cost of TUR-BT using BLC	18,347	20,385	25,481	5,455	12,590	0.103	0.103	52,858	121,995	39,009	46,144
Cost of TUR-BT using WLC	11,232	12,480	15,600	4,350	8,718	0.103	0.103	42,157	84,483	42,880	47,248
Time to death (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			6,322	7,843	0	0	0.092	0.126	38,385	56,624
Utility in post-progression state	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,493	7,493	0	0	0.084	0.113	34,482	49,074
Time to recurrence (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,083	7,905	0	0	0.094	0.110	38,907	48,075
Time to progression to MIBC (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,079	7,585	0	0	0.102	0.105	43,348	45,034
Time to progression to metastatic disease (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,228	7,693	0	0	0.103	0.103	43,726	44,463
Monitoring and follow-up costs (post recurrence)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,174	7,546	0	0	0.103	0.103	44,053	44,425

9.2.10.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed, i Figur 5 fremgår ansøgers PSA. De grønne prikker illustrerer en øget effekt og derved øget livskvalitet og de røde en forværring i livskvalitet. Figuren illustrerer med cirklen at med 95% sandsynlighed ligger resultatet indenfor denne cirkel, men da cirklen overlapper begge sider af nul på x-aksen, illustrerer den en stor usikkerhed angående effekten, mens der ses en mindre variation i omkostningsforskellen.



Figur 5 - Probabilistisk følsomhedsanalyse

Scenarieanalyser

Ansøger har testet 5 scenarier for at undersøge usikkerheder yderligt, 1) HAL-guidet TUR-BT tillades at have en selvstændig effekt på tiden til progression 2) HAL-guidet TUR-BT anvendes til behandling af tumorrecidiv 3) Undersøg effekten af alternative estimater for NBI-guidet TUR-BT's effekt på tiden til tilbagefald 4) Gentagelse af base case analysen med en 10-årig tidshorisont 5) Evaluerer base case analysen ved hjælp af kurvetilpasnings-ekstrapolationer for RFS, PFS og MFS. De fem scenarier er yderligt beskrevet således af ansøger.

Five scenarios were evaluated:

- *Allow HAL-guided TUR-BT to exert an independent effect on time to progression. The rationale for this scenario is discussed in paragraph 8.2.5.2. For this analysis we have applied the hazard ratio for time to progression for HAL-guided TUR-BT from the meta-analysis (HR = 0.69), while simultaneously retaining the HR for time to recurrence. For NBI-guided TUR-BT the HR was retained at 1.0. All other parameters were held at base case levels.*
- *Use HAL-guided TUR-BT for treatment of tumour recurrences. This analysis was requested in the DTC specification. Although no study has explicitly explored the use of HAL-guided TUR-BT for subsequent TUR-BT, a several of the RCTs included in the meta-analysis included these patients alongside newly diagnosed cases [4,9,19]. This scenario therefore accrued costs and benefits for both HAL-guided TUR-BT and NBI-guided TUR-BT arms for the subsequent recurrence health states. All other parameters were held at base case levels.*
- *Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence. As discussed in section 8.2.5.2, it is uncertain which of the studies comparing NBI-guided TURBT to WLC-guided TUR-BT should legitimately be included in the meta-analysis assessing the HR for time to recurrence. Given that this is a key driver of the outcome (see 8.2.8.2.1 below), it is important to explore this uncertainty further. The base case uses a central estimate (HR=0.74) – for the scenario analysis both high and low estimates were explored: (HR=0.77 and HR=0.67)*
- *Repeat base case analysis using 10 year time horizon. Extrapolation of data beyond the point at which real data exist is an inevitable weak point of any cost utility model. The purpose of this scenario analysis is to re-run the base-case using a time horizon that is within the follow-up duration of the source survival curves, in order to assess whether any qualitative difference in conclusions is observed.*
- *Evaluate the base-case outcome using curve-fitting extrapolations for RFS, PFS and MFS outcomes. The base case was evaluated based extrapolations of clinical outcomes from 10 years to lifetime modelled using an unconstrained extension of the survival curve hazard table (Section 11.8.1). Traditionally this process is carried out by fitting a parametric distribution to the available Kaplan-Meier survival curve and extending this simulated survival curve beyond the period documented in evidence. This process was undertaken for the clinical outcomes evaluated in this model (Section 11.8.2) and the resulting extrapolations were used to re-run the base-case analysis.*

Ansøgning s. 63

Intervention	Total cost, DKK	Total benefit QALY	ΔC , DKK	ΔE	ICER vs. relevant comparator	Statement of dominance
<i>Scenario 1: Allow HAL-guided TUR-BT to exert an independent effect on time to progression</i>						
HAL-guided TUR-BT	59,090	6.746				
NBI-guided TUR-BT	54,337	6.617	4,752	0.129	36,775 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 2: Use HAL-guided TUR-BT for treatment of tumour recurrences</i>						
HAL-guided TUR-BT	62,230	6.772				
NBI-guided TUR-BT	55,492	6.671	6,738	0.102	66,351 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 3a: Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence (HR = 0.77)</i>						
HAL-guided TUR-BT	56,434	6.564				
NBI-guided TUR-BT	50,283	6.453	6,151	0.111	55,414 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 3b: Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence (HR = 0.67)</i>						
HAL-guided TUR-BT	57,407	6.764				
NBI-guided TUR-BT	49,676	6.728	7,731	0.036	215,965 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 4: Repeat base case analysis using <u>10 year</u> time horizon</i>						
HAL-guided TUR-BT	54,180	4.534				
NBI-guided TUR-BT	46,408	4.471	7,772	0.063	123,927 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 5: Repeat base case analysis using parametric extrapolations of RFS, PFS and MFS</i>						
HAL-guided TUR-BT	63,127	6.360				
NBI-guided TUR-BT	55,822	6.276	7,245	0.084	86,250 DKK/QALY	No dominance

Scenariene resulterer i ICER værdier mellem 36.775 DKK – 215.965 DKK. Som i de deterministiske følsomhedsanalyser har variation af hazard ratioen for tiden til tilbagefald med NBI den største effekt på resultatet, og indikere en stor usikkerhed. Hvad angår tidshorisonten, så ses det i scenarie 4 at ved en tidshorisont på 10 år, ses en mindre effektforskel, hvilket kunne indikere at HAL-vejledt TUR-BT har en effekt på længere sigt. Scenarie 5 undersøger metoden for ekstrapolering, resultaterne er ikke betydeligt anderledes, (86.250 DKK/QALY ved parametrisk ekstrapolering vs. 75.811 DKK/QALY ved hazard-table-ekstension). Sekretariatet har selv undersøgt forskellige distributioner og dele fortolkningen med ansøger.

Fagudvalgets vurdering af resultater og følsomhedsanalyser

Fagudvalget bemærker at resultaterne og en effektforskel på 0,095 er behæftet med stor usikkerhed, hvilket ses i ansøgers deterministiske følsomhedsanalyser og PSA. Hvor der i PSAen ses en stor spredning i effekten fra -4 til 7 QALYs. Fagudvalget kan derfor ikke med sikkerhed bekræfte, at der er nogen forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, men der er en tendens til fordel for HAL-vejledt TUR-BT, lidt over halvdelen (ca. 60%) af simuleringerne estimerer en øget effekt. Usikkerheden bekræftes yderligt i scenarierne, hvor HR er usikker og kan ved ekstreme værdier ændre resultatet. Sammenholdes det med resultaterne fra Klinisk effekt og sikkerhed er usikkerheden mellem WLC og NBI mere usikker end forskellen mellem NBI og HAL. Så trods usikkerhed, er fagudvalget mere sikker på HAL end NBI i den sundhedsøkonomiske model.

Den øgende omkostning ved HAL-vejledt TUR-BT relaterer sig til præparatet (Hexvix) til omtrent 5.000 DKK, personale- og tidsforbrug ifm. kateteriseringsprocedure, samt udgifter til hardware (især lyskabler, men også optik og lyskilde). Ansøger regner sig frem til øgede udgifter i størrelsesorden 7.200 DKK per procedure, hvilket fagudvalget finder realistisk. Det afspejles også med rimelighed i forskellen i DRG-taksten.

9.3 Budgetkonsekvensanalyse

De årlige budgetkonsekvenser er baseret på en antagelse om, at interventionen anbefales af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Analysen vurderer to scenarier:

- Situationen hvor interventionen anbefales til anvendelse, og
- Situationen hvor interventionen ikke anbefales til anvendelse

Budgetkonsekvenserne er et resultat af forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

9.3.1 Population, ressourceforbrug og markedsandel

I følgende afsnit beskriver ansøger hvordan populationen er beregnet, hvilket ressourceforbrug der er inkluderet samt hvilket markedsandel de to teknologier har i et scenarie med en positiv anbefaling og ved en negativ anbefaling.

Population

Ansøger beskriver estimeringen af population og incidensen således:

Estimates of the number of patients using of HAL-guided TUR-BT is predicated on the assumption that only patients undergoing a first TUR-BT procedure will be eligible. For this reason the relevant statistic is the annual incidence of NMIBC.

Data from NORDCAN [114] provide the numbers of cases of bladder and other urinary tract cancers registered in Denmark in 2021, broken down by age group. Of these, approximately 67% will be bladder cancers [115] and 75% of the bladder cancers will be NMIBC at the time of diagnosis [116]. The figures can be used to calculate the age-specific incidence rates of NMIBC, using the population estimates for 2021, provided in the same reference (Table 45).

Based on population projections for Denmark [117], and assuming that the age-specific incidence rate remains constant, we can then estimate the trend in NMIBC incidence over the period 2024-2028 (Table 46). The data from this table are then used to estimate the total number of new NMIBC patients every year, who would be eligible for HAL-guided TUR-BT Table 47).

Ansøgning bilag 11.11

Tabel 22 Estimering af population

Age group	N (2001)	Rate/100,000	
		All urinary tract cancer	NMIBC
0-9	0	0.0	0.0
10-19	0	0.0	0.0
20-29	12	1.5	0.8
30-39	9	1.3	0.6
40-49	43	5.8	2.9
50-59	217	27.0	13.6
60-69	589	87.9	44.2
70-79	963	166.2	83.5
80+	577	200.6	100.8
TOTAL	2410	41.2	20.7

Age group	2024		2025		2026		2027		2028	
	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC
0-9	620,704	-	620,090	-	625,067	-	629,799	-	637,715	-
10-19	670,950	-	657,356	-	650,124	-	644,900	-	639,929	-
20-29	781,705	6	771,952	6	766,487	6	764,261	6	761,401	6
30-39	760,330	5	770,761	5	784,348	5	793,891	5	802,485	5
40-49	716,944	21	698,870	20	686,659	20	681,884	20	680,527	20
50-59	808,364	110	798,907	108	791,303	107	775,073	105	761,761	103
60-69	695,463	307	706,460	312	721,253	319	737,918	326	749,304	331
70-79	584,839	488	580,063	484	575,048	480	569,399	475	565,556	472
80+	319,202	276	336,920	293	357,001	311	378,194	331	396,685	346
TOTAL	5,958,501	1,213	5,941,379	1,229	5,957,290	1,249	5,975,319	1,268	5,995,363	1,284

Relevant patient population	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
All newly diagnosed NMIBC	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284

Ressourceforbrug

Ansøger estimerer ressourceforbruget som opgjort i Tabel 23 for HAL-vejledt TUR-BT og Tabel 24 for NBI-vejledt TUR-BT. Da ansøger ikke er producent eller leverandør af det teknologiskeudstyr, der bruges til selve TUR-BT-proceduren har ansøger estimeret udgifterne til 250.000 DKK per apparatur.

There are two potential resource consequences of adopting HAL-TUR-BT alongside NBI-guided TUR-BT. The first is the incremental cost per use associated with the technology. Over and above the standard procedure with NBI, the use of BLC requires a pre-operative intravesical infusion of hexaminolevulinate, which is followed by a waiting period of 1 hour to allow the fluorescent molecule to accumulate preferentially in malignant cells in the bladder. There is a dedicated DRG for the HAL-guided TUR-BT procedure (11MP17: DKK 20,385), which is associated with a tariff that is DKK 7,905 higher than the standard WLC/NIB-TUR-BT DRG (11MP24: DKK 12,480). This additional element captures the costs of supplying and administering the hexaminolevulinate, together with the associated staff costs. Similarly, the costs of servicing any associated capital investment or a leasing arrangement are intended to be captured within the DRG. In all other regards, there would be no difference anticipated in the routine hospital care associated with HAL-guided TUR-BT than with NBI-guided TUR-BT. The second cost component relates to any requirements to purchase or upgrade the equipment required for carrying out HAL-guided TUR-BT. Although there are exceptions, in general the equipment used to carry out NBI or WLC-guided TUR-BT cannot simply be repurposed for use with HAL. However, the actual investment required will vary substantially depending on the current situation in the hospital. HAL-guided TUR-BT was once the standard technology used in Denmark and it is still the preferred method to use in around 5% of hospitals. For these centres, no new investment would be required. For hospitals that used to use HAL-guided TUR-BT but have currently changed, it is likely that their equipment will need to be upgraded to current standards – potentially needing an investment in the region of DKK 100,000 – 200,000 (assumed). Finally, for those hospitals who do not have any level of equipment that is usable for HAL-guided TUR-BT, a significantly higher investment will be required – perhaps around DKK 500,000 (assumed). Based on a potential number of patients per year of 1,213–1,284 and approximately 40 public hospitals in Denmark, we would estimate that each hospital would treat around 30 patients per year and would require a typical one-off investment of around DKK 300,000 to upgrade their equipment. Ongoing funding for depreciation against this capital purchase would be incorporated within the DRG differential.

Ansøgning bilag 11.11

Tabel 23 - Omkostning og ressourcetræk for HAL-vejledt TUR-BT

Cost item			Unit cost, DKK	0	1	Ref
Costs not shared (per patient)	HAL-guided TUR-BT	DRG to cover package of care (11MP17)	20,385	0	30	110
Shared cost	Equipment upgrade	Implementation	250,000	0	40	Assumption
	Training, staff	Implementation/follow- up	0	0	40	
	Training, specialists	Implementation/follow- up	0	0	40	
	Support	follow-up	0	0	40	

Tabel 24 - Omkostninger og ressourcetræk for NBI-vejledt TUR-BT

Cost item			Unit cost, DKK	0	1	Ref
Costs not shared (per patient)	NBI-guided TUR-BT	DRG to cover package of care (24MP17)	12,480	0	30	110
Shared cost	Equipment upgrade	Implementation	0	0	0	Assumption
	Training, staff	Implementation/ follow-up	0	0	0	
	Training, specialists	Implementation/ follow-up	0	0	0	
	Support	follow-up	0	0	40	

Markedsandel

Ansøger har i Tabel 25 angivet den forventede markedsandel ved en positiv anbefaling af HAL-vejledt TUR-BT og ved en negativ anbefaling i Tabel 26.

Tabel 25 - markedsandel ved positiv anbefaling

Intervention and comparator(s)	Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Annual patient population	1,200	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284
Market share of HAL-guided TUR-BT	5%	10%	15%	20%	25%	30%
Market share of NBI-guided TUR-BT	95%	90%	85%	80%	75%	70%

Tabel 26 - markedsandel ved negativ anbefaling

Intervention AND comparator(s)	Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Annual patient population	1,200	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284
Market share of intervention	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Market share of comparator A	95%	95%	95%	95%	95%	95%

9.3.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger estimerer, at anvendelse af HAL-vejledt TUR-BT efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på ca. 3 millioner DKK. Resultatet er opgjort i Tabel 27. Fagudvalget har ikke vurderet at der skulle foretages ændringer.

Tabel 27 - Budgetkonsekvens over en 5årig periode.

Budget impacts of recommendation	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Total costs if the health technology is recommended for use	16,597,117	17,295,207	18,062,189	18,830,525	19,569,326
Of which: Disease management	16,097,117	16,795,207	17,562,189	18,330,525	19,069,326
Of which: Equipment upgrade	500,000	500,000	500,000	500,000	500,000
Total costs if the health technology is not recommended for use	15,617,678	15,823,682	16,081,187	16,325,817	16,531,821
Of which: Disease management	15,617,678	15,823,682	16,081,187	16,325,817	16,531,821
Budget impact of recommendation to use	979,439	1,471,525	1,981,002	2,504,708	3,037,505

Fagudvalgets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget finder population og markedsandel retvisende.

Fagudvalget deler betragtningen om højrisiko patienter, men er enige i at dette forelægger der ikke publiceret evidens på, og har af den grund ikke været en del af det givet evalueringsdesign.

Fagudvalget bemærker at der vil være regionale forskelle, da 2 hospitaler allerede har udstyret til proceduren med HAL. Derfor vil det ved en positiv anbefaling også forventeligt ske i forbindelse med at nuværende udstyr skal udskiftes og ikke nødvendigvis 2 om året som antaget i ansøgers BIA.

Fagudvalget gør yderlig opmærksom på at udgifter til udstyr kan være underestimeret, da fagudvalget ikke dele estimeringen på udstyrets levetid (det Organisatoriske perspektiv), lyskablerne til HAL-vejledt TUR-BT skal udskiftes betydeligt oftere end hvert andet år, nærmere hver 6. måned.

9.4 Fagudvalgets samlede vurdering

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at HAL-vejledt TUR-BT er en dyrere intervention sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, med en meromkostning på 7.202 DKK per patient. Denne forskel skyldes primært de ekstra omkostninger til Hexvix samt personaletid til dets installation. Samtidig giver HAL-vejledt TUR-BT en marginal sundhedsmæssig fordel med en ekstra gevinst på 0,095 QALY. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er beregnet til 75.811 DKK/QALY, hvilket angiver den ekstra omkostning pr. vundet QALY ved brug af HAL-vejledt TUR-BT fremfor NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at resultaterne – herunder effektforskellen på 0,095 QALY – er behæftet med betydelig usikkerhed. Derfor kan det ikke med sikkerhed fastslås, at der er en reel forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, selvom tendensen peger i retning af en fordel for HAL-vejledt TUR-BT.

Det understreges, at den betydelige usikkerhed primært skyldes datagrundlaget, som påvist i vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. HAL-vejledt TUR-BT kan potentielt reducere risikoen for tilbagefald, hvilket kan forbedre patienternes livskvalitet og mindske behovet for gentagne behandlinger, men de tilgængelige data er for usikre til at drage en endelig konklusion. Fagudvalget fremhæver desuden, at de anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøgeren har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers budgetpåvirkningsanalyse (BIA) giver et bud på de økonomiske konsekvenser over en femårig periode. Dog afhænger de faktiske udgifter af, hvornår de enkelte

afdelinger lokalt skal udskifte udstyr, hvilket kan medføre betydelig variation i omkostningernes tidsmæssige fordeling. Af den grund finder fagudvalget det sandsynligt, at implementeringen vil ske gradvist.

10 Referencer

1. International Agency for Research on Cancer. Europe fact sheet [Internet]. 2020. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefind-mkaj/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>
2. Mariappan P, Ahmad I, Amer T, Andersen LD, Baker S, Bhatt J, et al. The Scottish Bladder Cancer Quality Performance Indicators Influencing Outcomes, Prognosis, and Surveillance (Scot BC Quality OPS) Clinical Project. *Eur Urol Focus*. 2021 Sep 1;7(5):905–8.
3. Palou J, Hernández C, Solsona E, Abascal R, Burgués JP, Rioja C, et al. Effectiveness of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer in daily clinical practice: A Spanish multicentre observational study. *BJU Int*. 2015;116(1):37–43.
4. Gontero P, Liedberg F, Mostafid AH, Palou J, Shariat SF, Sylvester R, et al. EAU GUIDELINES ON NON-MUSCLE-INVASIVE (TaT1, CIS) BLADDER CANCER. 2023.
5. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*. 2006 Mar 1;49(3):466–77.
6. Kræftens bekæmpelse. Statistik om blærekræft [Internet]. Available from: <https://www.cancer.dk/blaerekraeft-blaerecancer/statistik-blaere/>
7. Dansk Blære Cancer Gruppe. Udredning af blæretumorer – Patologi, histologi and diagnostik - Klinisk retningslinje Kræft [Internet]. 2023. Available from: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/cancer-i-urinvejene/blaerecancer/udredning-af-blæretumorer---patologi-histologi-og-diagnostik/>
8. Sundhed.dk. Blærekræft [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>
9. Ontario Health Technology Assessment. Enhanced Visualization Methods for First Transurethral Resection of Bladder Tumour in Suspected Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(12):1–123.
10. Sundhed.dk. Blæretumorer og blærekræft [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/nyrer-og-urinveje/sygdomme/blaerekraeft/blaerekraeft/>
11. Inoue K. 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2017;24(2):97–101.

12. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Alfred Witjes J, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer Other study investigators. *J Urol*. 2010;184(5):1907–13.
13. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy NIH Public Access. *J Urol*. 2012;188(1):58–62.
14. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int*. 2022 Dec 1;130(6):730–40.
15. Ly L, Sm T, Ec G, La H, Laily L. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer (Review) Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transur. 2022;
16. Lægemiddelstyrelsen. Hexvix, pulver og solvens til intravesical opløsning 85 mg - Produktresumé. 2022.
17. [REDACTED]
18. Blærekræft - DMCG - Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [Internet]. dmcg.dk. [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/cancer-i-urinvejene/blaerekraeft/>
19. Kowalkowski MA, Chandrashekar A, Amiel GE, Lerner SP, Wittmann DA, Latini DM, et al. Examining Sexual Dysfunction in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of Cross-Sectional Mixed-Methods Research. *Sex Med*. 2014 Aug 1;2(3):141–51.
20. Erikson MS, Petersen AC, Andersen KK, Jacobsen FK, Mogensen K, Hermann GG. Do repeated transurethral procedures under general anesthesia influence mortality in patients with non-invasive urothelial bladder cancer? A Danish national cohort study. *Scand J Urol*. 2020 Jul 3 [cited 2025 Jan 23];54(4):281–9.
21. Jang D, Lim CS, Shin YS, Ko YK, Park S II, Song SH, et al. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol*. 2016 Mar 12 [cited 2025 Jan 23];16(1).
22. Jin Z, Rismany J, Gidicsin C, Bergese SD. Frailty: the perioperative and anesthesia challenges of an emerging pandemic. *J Anesth*. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jan 23];37(4):624–40.
23. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(12):Cd013776.
24. Heer R, Lewis R, Duncan A, Penegar S, Vadiveloo T, Clark E, et al. Photodynamic versus white-light-guided resection of first-diagnosis non-muscleinvasive bladder cancer: PHOTO RCT. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2022;26(40):1–144.

25. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int.* 2022 Dec 6;130(6):730–40.
26. Drăgoescu O, Tomescu P, Pănuș A, Enache M, Maria C, Stoica L, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2011;52(1):123–7.
27. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients undergoing fluorescent hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2017;58(4):1279–83.
28. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Georgescu D, Geavlete P. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer-Re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology.* 2010;76(3):664–9.
29. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: Does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int.* 2012;109(4):549–56.
30. Gkritisios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: A prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):927–33.
31. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in T a/T1 patients: A randomized two-centre study. *BJU Int.* 2011;108(8 B):E297-303.
32. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdounis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: Does it reduce recurrences? *Urology.* 2012;80(2):354–60.
33. Montanari E, La Rosette J, Longo F, Del Nero A, Laguna P. Narrow-Band Imaging (NBI) and White Light (WLI) transurethral resection of the bladder in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2012;84(4):179–83.
34. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-. *Eur Urol.* 2016;70(3):506–15.
35. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, Pezzi R, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol.* 2012;61(5):908–13.

36. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, Lebret T, Rouanne M, Radulescu C, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(8):1135–40.
37. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive. *BJU Int*. 2013;112(8):1096–104.
38. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinate Guided Fluorescence Cystoscopy Reduces Recurrence in Patients With Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 2010 Nov;184(5):1907–14.
39. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate (HAL) on progression of bladder cancer - A new analysis. *Bladder Cancer*. 2016;2(2):273–8.
40. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *Journal of Urology*. 2012;188(1):58–62.
41. Ontario Health Technology Assessment. Enhanced Visualization Methods for First Transurethral Resection of Bladder Tumour in Suspected Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(12):1–123.
42. Geavlete B, Ene C, Bulai C, Ene A, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy in nonmuscle invasive bladder cancer-Still “motive and opportunity” after 6 years of follow-up? *Journal of endourology*. 2021;35(SUPPL 1):A103.
43. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Dec 1;2021(12).
44. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
45. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jul;75:40–6.
46. Gravas S, Efsthathiou K, Zachos I, Melekos MD, Tzortzis V. Is there a learning curve for photodynamic diagnosis of bladder cancer with hexaminolevulinate hydrochloride? *Canadian Journal of Urology*. 2012 Jun;19(3):6269–73.
47. Vedder MM, Márquez M, De Bekker-Grob EW, Calle ML, Dyrskjøt L, Kogevinas M, et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: An international validation in primary tumours. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6).

48. Fujita N, Hatakeyama S, Momota M, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yamamoto H, et al. Preoperative chronic kidney disease predicts poor prognosis in patients with primary non–muscle-invasive bladder cancer who underwent transurethral resection of bladder tumor. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020 Aug 1;38(8):684.e1-684.e8.
49. Ślusarczyk A, Zapala P, Zapala Ł, Borkowski T, Radziszewski P. Cancer-Specific Survival of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023 Nov 1 [cited 2025 Mar 17];30(12):7892–902.
50. Kim S Bin, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018;59(2):98–105.
51. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung H Do, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015;15(1):566.
52. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation--the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1989;125:115–20.
53. Taarnhøj GA, Johansen C, Lindberg H, Basch E, Dueck A, Pappot H. Patient reported symptoms associated with quality of life during chemo- or immunotherapy for bladder cancer patients with advanced disease. *Cancer Med*. 2020 May 10 [cited 2025 Mar 17];9(9):3078–87.
54. Taarnhøj GA, Johansen C, Carus A, Dahlrot RH, Dohn LH, Hjøllund NH, et al. The iBLAD study: patient-reported outcomes in bladder cancer during oncological treatment: a multicenter national randomized controlled trial. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 Dec 1 [cited 2025 Mar 17];7(1):1–13.
55. Cooper OAE, Ghatnekar O, Piglowska N, Smith CA, Swinburn P, Catto JWF, et al. Elicitation of Health State Utilities Associated with Progression from Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *Pharmacoecon Open*. 2023 May 1 [cited 2025 Mar 17];7(3):469–77.
56. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster [Internet]. [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/data-og-registre/sundhedsoekonomi/drg-takster>

11 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af Fagudvalget vedr. evaluering af HAL-vejledt TUR-BT

Formand

Ditte Drejer
Afdelingslæge, Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Indstillet af

LVS

Medlemmer

Vibeke Møllegaard Kristensen
Afdelingslæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Udpeget af

Region Sjælland

Karsten Zieger
Overlæge, Ph.d. urinvejskirurgi, Vejle Sygehus

Region Syddanmark

Erik Hansen
Afdelingslæge, urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Region Midtjylland

Knud Fabrin
Overlæge, nyre- og urinvejskirurgi, Aalborg Universitetshospital

Region Nordjylland

Karin Mogensen
Overlæge, Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

Region Hovedstaden

Kristina Lund Søgaard
Indkøbsrepræsentant, Områdeleder, Indkøb og Medico

Region Midtjylland

© Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 2025.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6A, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. [d. måned år]



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut