



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: VACCIN BCG**

**INDICAȚIE: *tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1)***

**Data depunerii dosarului**

**06.12.2021**

**Numărul dosarului**

**20771**

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Vaccin BCG
- 1.2. DC: Onko BCG 100 pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală
- 1.3. Cod ATC: L03AX
- 1.4. Data eliberării APP: 24.08.2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Anisapharm Distribution SRL
- 1.6. Tip DCI: inovativ
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Forma farmaceutică</b>    | <b>pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală</b>  |
| <b>Concentrație</b>          | <b>100 mg</b>   |
| <b>Calea de administrare</b> | <b>infuzie intravezicală</b>  |
| <b>Mărimea ambalajului</b>   | <b>Cutie cu 1 flacon cu pulbere + 1 fiolă cu 1 ml solvent<br/>Cutie cu 1 fiolă cu pulbere + 1 fiolă cu 1 ml solvent</b> |

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 18.03.2021

|   |                   |
|---|-------------------|
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>              | <b>880,72 lei</b> |
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b> | <b>880,72 lei</b> |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Onko BCG

| <b>Indicație terapeutică</b>  | <b>Doza recomandată</b>   | <b>Durata medie a tratamentului</b>  |
|---|---|--|
| Onko BCG pentru tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial T <sub>a</sub> , T <sub>is</sub> , T <sub>1</sub> ). | Doza recomandată de Onko BCG 100 este:<br>O doză de Onko BCG 100, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie intravezicală, corespunde conținutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu.<br>Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutive și urmată de un tratament de întreținere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariției tumorii diagnosticate, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat. | Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutive și urmată de un tratament de întreținere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariției tumorii diagnosticate, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat. |



## **GENERALITATI PRIVIND TUMORILE VEZICALE SUPERFICIALE, EPITELIALE, NEINVAZIVE**

Carcinomul vezicii urinare este cel mai frecvent neoplasm al sistemului urinar. Carcinomul urotelial este cel mai frecvent tip histologic de carcinom al vezicii urinare (aproximativ 90%).

Definiția carcinomului urotelial este invazia membranei subsolului sau lamina propria de către celulele neoplazice de origine urotelială. OMS a înlocuit vechiul carcinom cu celule de tranziție cu carcinom urotelial. Invasia este denumită "micro invazie" atunci când adâncimea invaziei este de 2 mm sau mai puțin. Organizația Mondială a Sănătății (2016) clasifică cancerul vezicii urinare pe baza diferențierii ca fiind de grad scăzut (clasele 1 și 2) sau grad înalt (gradul 3). Distincția dintre boala urotelială de grad scăzut și cea de grad înalt are implicații legate de stratificarea riscului și gestionarea pacienților.

În Europa, se estimează că, în 2012 au fost diagnosticate 151 297 de cazuri noi de cancer de vezică urinară, cu o rată de incidență standardizată în funcție de vârstă (la 100 000 de persoane) de 17,7 la bărbați și de 3,5 la femei. În 2012, s-au înregistrat 52 395 de decese cauzate de cancerul vezicii urinare, cu o rată anuală a mortalității brute de 7,1/100 000. Aproximativ 70% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară au vârsta de >65 de ani.

Cel mai frecvent simptom cu care se prezintă pacientii este hematuria nedureroasă, observată la >80% dintre pacienți. Alții se pot prezenta, de asemenea, cu simptome iritative, cum ar fi disurie sau mictiuni frecvente. Simptomele metastazelor, cum ar fi durerea osoasă sau de flanc, sunt rare. Cele mai multe cazuri diagnosticate de cancer de vezică urinară invazivă musculară (MIBC ; 80%-90%) se prezintă ca și cancer de vezică urinară invaziv primar. Cu toate acestea, până la 15% dintre pacienți au antecedente de cancer de vezică urinară non-muscular-invaziv (NMIBC), în principal cazuri cu risc ridicat.

## **RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN DE ONCOLOGIE (ESMO)**

Un rezumat al strategiilor de management al tratamentului pentru tumorile vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1), este ilustrat în figura de mai jos, preluat din ghidul ESMO :

→ Denotă terapia recomandată  
 - - - - - → Denotă terapia opțională

**Prezentare**

1. Hematurie nedureroasă (80% dintre pacienți)
2. Simptome iritative (de exemplu, disurie, frecvență, urgență) (tumori invazive sau de grad înalt)
3. Dureri osoase (cazuri metastatice avansate) sau dureri de flanc (de la metastaze retroperitoneale sau obstrucție ureterală)

**Workup**

1. Istoric și examen fizic
2. Evaluarea cistoscopică, inclusiv biopsia prin rezeție transuretrală (TUR) cu examinare bimanuală
3. Citologie urină
4. Lucrări de sânge (Hematologie și biochimie)
5. Imagistica tractului urinar superior (în principal urogramă CT, alternativ pyelogram intravenoasă sau retrogradă) (pentru a exclude 2,5% dintre pacienții care au cancer ambuhalial sincron al tractului superior)
6. Workup metastatic la pacienții cu risc ridicat de metastaze [scanare CT a pieptului, abdomenului și pelvisului, teste ale funcției hepatice, scanare osoasă (în special la cei cu dureri osoase, calciu crescut sau fosfatază alcalină)]

**Stadializare și clasificare (consultați tabelele 1 și 2)**

Managementul bolilor locale

Terapia de conservare a organelor

Managementul bolii metastatice

**Managementul bolilor locale**

În funcție de constatările de la TUR

**Non-musculare invazive (NMIBC):**  
 în mod ideal TUR ar fi trebuit să fie  
 complet și urmat de  
 IPOMC\*

Contemplați al 2-lea  
 TURBT dacă:  
 inițială incompletă  
 TUR, fără mușchi  
 prezente în  
 specimen sau specimen  
 sau  
 NMIBC cu risc ridicat

**Invazive musculare**

Neoadjuvant  
 Chimioterapie

Cistectomie radicală  
 cu  
 Limfadenectomie

Adjuvant în continuare  
 Chimioterapie  
 (date limitate)

Adjuvant  
 Chimioterapie  
 (în cazul în care nu  
 neoadjuvant)



↓ ↓

Instilații intravesicale (Mitomicină C sau BCG)  
în funcție de grupul de risc  
Supravegherea cistoscopică în funcție de risc  
grup (pentru risc ridicat, monitorizare de 10 ani)

↓ ↓

La fiecare trei luni de urmărire (a se vedea textul)

\* IPOMC: imediat postoperator Mitomicina C

### 3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

#### 3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Immucyst, indicat ca tratament pentru carcinomul noninvaziv de vezica urinară.

Raportul publicat pe site-ul instituției franceze, prezintă **avizul pozitiv rambursării** medicamentului BCG atténué cu denumirea comercială Immucyst, acordat de către Comisia de Transparență la data de 15 septembrie 1994 și menținut de-a lungul timpului în urma reevaluărilor (ultima 15 februarie 2006),

Dovezile analizate de către experții francezi arată un SMR (Service Médical Rendu) **important** în această indicație evaluată.

Concluzia comisiei:

Actualizarea interesului IMMUCYST în tratamentul carcinoamelor uroteliale de vezica urinară neinvaziv a testat rezultatele a trei meta-analize.

Într-o meta-analiză (Shelley 2004), IMMUCYST a apărut superior AMETYCIN privind criteriul de recurență la pacienții cu risc ridicat. Nu au fost diferențe semnificative observate între IMMUCYST și AMETYCIN progresia tumorii și supraviețuirea generală.

Profilul de siguranță al IMMUCYST a apărut diferit de cel al AMETYCIN, în special, cu o frecvență mai mare a toxicității locale (disurie, cistită, hematurie) și sistemică (inclusiv febră, frisoane, stare generală de rău).

#### 3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Medicamentul cu DCI Vaccin BCG 100 se regăsește în ghidurile terapeutice de tratament ale NICE, **fără restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului.**

Ghidul terapeutic al NICE privind diagnosticul și managementul cancerului de vezica urinară, menționează că majoritatea patologiilor de acest tip (75-80%) nu implică peretele muscular al vezicii urinare și sunt de obicei tratate prin rezecția transuretrala a tumorii vezicii urinare urmată de instilații intravezicale cu vaccin BCG sau

chimioterapice. De asemenea, acesta prevede evaluarea beneficiului terapeutic al tratamentului cu vaccin BCG efectuată împreună cu un medic urolog, explicând pacientului riscurile, impactul calității vieții și rata de supraviețuire în ceea ce privește perioada de inducție și terapia de întreținere cu BCG.

### 3.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) nu a publicat raport de evaluare pentru indicația: „*tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1)*„.

### 3.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Vaccinul BCG **este introdus în ghidurile terapeutice** de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - GBA) și menținut în aceste ghiduri, doavadă ultima decizie publicată în 21 decembrie 2017.

## 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, vaccinul BCG este compensat în **15** state din cele 27 membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Germania, Franța, Polonia, Spania, Austria, Suedia, Portugalia, Italia, Olanda, Belgia, Cipru, Grecia, Luxemburg, Danemarca și Marea Britanie.

## 5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

### 5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform ghidului ESMO pentru diagnostic, tratament și monitorizare în cancerul vezicii urinare J.Bellmunt A. Orsola, J. J. Leow, T. Wiegel, M. De Santis și A. Horwich în numele Grupului de lucru pentru orientările ESMO\* speranța medie de supraviețuire este menționată ca fiind 5 ani.

Rezecția transuretrală reprezintă tratamentul de elecție pentru orice tumoră de vezică urinară în stadii inițiale, urmată de instilații intravezicale cu vaccin BCG în funcție de stratificarea riscului în cancerul de vezică



urinară neinvazivă. Repetarea rezecției transuretrale reprezintă o opțiune rezonabilă în cazul tumorilor de vezică urinară neinvazivă cu risc înalt, fie înainte de terapia intravezicală, fie după aceasta. În cazul Tis sau al T1 de grad înalt fără răspuns la terapia cu bacil Calmette–Guerin (BCG), trebuie luată în considerare cistectomia, din cauza riscului foarte mare de progresie a bolii.

## **5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Studiile actuale confirmă că în prezent, terapia cu Bacillus Calmette-Guerin (BCG) e considerată a fi cea mai eficientă metodă de tratament pentru cancerul non-invaziv al vezicii urinare.

Studiul prezentat de Current Urology, *“Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Grade 3 Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Results of Six or Eight Successive Instillations”*, a avut ca obiectiv evaluarea eficacității acestui tratament efectuat sub forma a 6-8 instilații intravezicale cu BCG după rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare de stadiu 3.

Rezultatele acestui studiu în ceea ce privește supraviețuirea fără recidivă, relevă un procent de 81% privind supraviețuirea fără recidivă la un an și 72% supraviețuire fără recidivă la 3 ani la pacienții cărora li s-a administrat BCG intravezical comparativ cu 59,1% supraviețuire fără recidivă la 1 an și 45,2% după 3 ani, pentru grupul de pacienți cărora nu le-au fost efectuate instilații cu BCG.

Un alt studiu prezentat de ASCO (American Society of Clinical Oncology), efectuat pe 23932 pacienți cu cancer non-invaziv al vezicii urinare, a avut ca scop investigarea predictorilor tratamentului cu BCG intravezical și asocierea acestuia cu creșterea supraviețuirii.

Rezultatele acestui studiu concluzionează că deși terapia cu BCG intravezical este recomandată de majoritatea ghidurilor privind managementul cancerului non-invaziv al vezicii urinare, acest medicament este administrat la mai puțin de un sfert din pacienții eligibili.

Datele obținute, reflectă creșterea supraviețuirii globale (OS) și supraviețuirii specifică a cancerului de vezică urinară (BCSS) pentru întreaga cohortă.

Studiul *“The Moreau Strain of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Alternative during Worldwide BCG Shortage?”* realizat de “Department of Urology, Medical University of Vienna and General Hospital, Vienna, Austria; Division of Urology, São Paulo Cancer Institute (ICESP), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil” pe 295 pacienți cu cancer de vezică urinară non-invaziv cu risc ridicat și risc





intermediar, cărora li s-a administrat BCG-Moreau sub formă de instalații intravezicale, după rezecția transuretrala completă.

Rezultatele în ceea ce privește cei 2 parametri, după cum urmează: supraviețuirea fără recidivă – 5 ani 64,8% și supraviețuirea fără progresie 81,4%. Astfel autorii acestui studiu concluzionează: BCG-Moreau este o tulpina eficientă pentru terapia cancerului de vezică urinară non-invazivă, iar rezultatele sunt comparabile cu grupul în care s-au folosit alte tulpini. Deoarece la nivel global există deficit de BCG-Tice, Connaught și RIVM, BCG-Moreau este o alternativă la fel de eficientă.

În urma datelor prezentate mai sus, terapia cu ONKO BCG determină oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate.

### **5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform publicației de pe site-ul Orphanet intitulată „List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order 2020, tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1) nu reprezintă una dintre afecțiunile încadrate ca boală rară.

## **6. PUNCTAJ**

| <b>CRITERII DE EVALUARE</b>  | <b>PUNCTAJ</b> |
|--|----------------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>  |                |
| <b>1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important</b>  | <b>15</b>      |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>   |                |
| <b>2.1. NICE - avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP Onko BCG</b>  | <b>15</b>      |
| <b>2.2. G-BA -sunt incluse în ghidurile terapeutice G-BA Onko BCG</b>  | <b>15</b>      |
| <b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Vaccin BCG :<br/>15 state membre ale UE rambursează acest medicament</b>  | <b>25</b>      |
| <b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>   |                |
| <b>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</b> | <b>0</b>       |





|  |           |
|--|-----------|
| 4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:<br>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau<br>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni | 10        |
| 4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale   | 0         |
| <b>TOTAL</b>   | <b>80</b> |

## 7. CONCLUZII

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Vaccin BCG întrunește punctajul de includere **necon condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Vaccin BCG cu indicația: „*tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1)* „.

*Raport finalizat la data de: 08.04.2022*

Coordonator DETM  
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU