

Produkt leczniczy elmiron  
(polisiarczan pentozanu sodu)  
w leczeniu zespołu bolesnego  
pęcherza moczowego  
charakteryzującego się  
występowaniem glomerulacji  
albo wrzodów Hunnera  
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax: +48 12 263 60 38  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, wrzesień 2020 r.

## SPIS TREŚCI




<b>DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....</b>	<b>4</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>9</b>
<b>2. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>11</b>
2.1. METODYKA.....	11
2.1.1. Cel analizy.....	11
2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej .....	11
2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	11
2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	12
2.1.5. Perspektywa .....	12
2.1.6. Horyzont czasowy.....	13
2.1.7. Dyskontowanie.....	13
2.1.8. Technika analityczna.....	13
2.2. MODEL DECYZYJNY.....	14
2.2.1. Wprowadzenie do opisu modelu.....	14
2.2.2. Opis schematu modelu.....	15
2.2.3. Walidacja modelu.....	16
2.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU.....	17
2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu .....	17
2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	17
2.3.2.1. Skuteczność PPS – odpowiedź na leczenie .....	18
2.3.2.2. PPS – przerwanie leczenia .....	20
2.3.2.3. PPS – zdarzenia niepożądane .....	23
2.3.3. Dane dotyczące zużycia zasobów .....	24
2.3.3.1. Dawkowanie PPS .....	24
2.3.3.2. Podanie PPS.....	24
2.3.3.3. Monitorowanie.....	24
2.3.3.4. Utrata produktywności.....	25
2.3.4. Dane dotyczące kosztów jednostkowych .....	26
2.3.4.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego elmiron .....	26
2.3.4.2. Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej.....	27
2.3.4.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna .....	27
2.3.4.4. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu.....	27
2.3.4.5. Przeciętne wynagrodzenie miesięczne .....	28
2.3.5. Użyteczności .....	28
2.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ .....	33
2.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU .....	35
2.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	39
2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych).....	39
2.6.2. Analiza podstawowa.....	39
2.6.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa .....	40
2.6.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	40
2.6.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	44
2.7. OGRANICZENIA I Dyskusja .....	46
2.7.1. Ograniczenia analizy .....	46
2.7.2. Dyskusja.....	48
2.8. WNIOSKI KOŃCOWE .....	50
<b>3. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>51</b>

<b>3.1. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH .....</b>	<b>51</b>
3.1.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych.....	51
3.1.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	52
3.1.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	53
3.1.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	54
<b>3.2. PRZEGLĄD UŻYTECZNOŚCI .....</b>	<b>58</b>
3.2.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych.....	58
3.2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności .....	58
3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności .....	58
<b>3.3. WYNIKI SZCZEGÓŁOWE ANALIZY REGRESJI .....</b>	<b>59</b>
<b>3.4. INFORMACJE O UMOWACH NFZ .....</b>	<b>60</b>
<b>4. PIŚMIENICTWO .....</b>	<b>61</b>
<b>5. SPIS TABEL .....</b>	<b>65</b>
<b>6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW .....</b>	<b>66</b>

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>Norameda UAB</b>	Gynėjų g. 16, LT-01109 Wilno, Litwa
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana Sp. z o.o.</b>	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 e-mail: <a href="mailto:kontakt@inar.pl">kontakt@inar.pl</a> <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	<b>3 września 2020 r.</b>	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Analiza danych kosztowych</li><li>• Dostosowanie modelu do warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Norameda UAB.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.



## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Art.	Artykuł (jednostka redaktorska aktów prawnych)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
BPS	Zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. <i>bladder pain syndrome</i> )
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i> )
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DES	Symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i> )
Dz. U.	Dziennik Ustaw
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologicznego (ang. <i>European Association of Urology</i> )
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GRA	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>global response assessment</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. <i>interstitial cystitis</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical classification of diseases and related health problems</i> )
ICSI	<i>IC Symptom Index</i> (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
Lit.	Litera
MeXH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
N, n	Liczba pacjentów/badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
Nr	Numer
PAS	Porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. <i>patient acces scheme</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> )
pkt	Punkt
PPS	polisarczan pentozanu sodu
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
r.	Rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relaitve risk</i> )

SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
Str.	Strona
tys.	Tysiąc
wg	Według

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów (tj. opłacalności) stosowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na moc i częstym oddawaniem moczu.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Noramedia UAB.

### Metodyka i założenia

W analizie ekonomicznej przeprowadzono dwukrotną symulację przebiegu choroby u jednego „uśrednionego” chorego na BPS – w pierwszym przypadku pacjent stosował PPS, w drugim przypadku pacjent poddany był najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC, ang. *best supportive care*). Symulację przeprowadzono z wykorzystaniem modelu, który uwzględniał trzy kluczowe stany chorobowe związane z przebiegiem BPS:

- *Leczenie – odpowiedź na leczenie*; stan dotyczący terapii PPS i uzyskanej odpowiedzi na leczenie PPS;
- *Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pierwszych cykli modeli, w których nie oceniono jeszcze odpowiedzi na leczenie PPS;
- *Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pacjentów w ramieniu komparatora (BSC) oraz pacjentów, którzy przerwali terapię PPS.

Model Markowa został zaprogramowany w Microsoft® Office Excel® z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Applications*.

W danym stanie modelu pacjent może przebywać określoną długość czasu, nazywaną długością cyklu. Przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesiące dla każdego z pierwszych dwóch cykli modelu. Długość kolejnych cykli modelu ustalono na 6 miesięcy, co wynika z zaleceń dotyczących monitorowania reakcji na leczenie PPS. Horyzont czasowy modelu ustalono na 5 lat.

Każdemu stanowi modelu przypisano odpowiednie koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do danego stanu modelu. Zsumowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych ze wszystkich cykli modelu z horyzontu czasowego pozwala oszacować całkowite koszty oraz wyniki zdrowotne generowane przez jednego „uśrednionego” pacjenta. Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku leczenia PPS zamiast komparatorem (BSC) w horyzoncie 5-letnim.

Prawdopodobieństwo przebywania chorego w danym stanie modelu w danym cyklu wyznaczono w oparciu o wyniki metaanalizy randomizowanych badań klinicznych oraz wyniki długookresowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia PPS.

Koszty jednostkowe wyznaczono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Objawy zespołu bolesnego pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego, więc (zgodnie z Wytycznymi HTA) zasadne jest również przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, obejmujące koszty utraconej produktywności.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego elmiron oraz zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie rozliczania świadczeń opieki medycznej. Przeciętne miesięczne wynagrodzenie przyjęto w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (dane za 2019 rok).

Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego elmiron, zapisy projektu programu lekowego dla polisiarczanu pentozanu sodu oraz założenia własne.

Użyteczności przyjęto w oparciu o zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie oraz wartościami użyteczności EQ-indeks, bazując na wynikach randomizowanych badań klinicznych.

Przeprowadzono dyskontowanie wyników na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu PPS zamiast komparatora (BSC), będzie równy wysokości progę opłacalności.

Jako próg opłacalności przyjęto wartość 147 024 zł/QALY (3 x PKB *per capita*).

## Wyniki analizy

Wyniki wskazują, że z perspektywy NFZ koszt stosowania produktu leczniczego elmiron (██████████) jest wyższy od kosztu BSC (██████████). Poprawa wyników zdrowotnych wynikająca z zastosowania produktu leczniczego elmiron skutkuje obniżeniem kosztów pośrednich, uwzględniających utraconą produktywność. Koszty pośrednie zmniejszyły się o 5,7 tys. zł (██████████).

Stosowanie produktu leczniczego elmiron przynosi lepsze wyniki zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (1,154 QALY) w porównaniu do BSC (0,795 QALY) – różnica w wynikach zdrowotnych wyniosła 0,395 QALY na korzyść PPS.

**Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 105 620 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progę opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY.**

Występowanie objawów BPS negatywnie wpływa na jakość życia i produktywność. Wobec powyższego ważnym elementem analizy ekonomicznej było przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej, uwzględniających utraconą produktywność.

**Z perspektywy społecznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 91 087 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progę opłacalności, co oznacza, że uwzględniając wpływ produktu leczniczego elmiron na produktywność chorego, stosowanie PPS jest kosztowo efektywne.**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron została potwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że PPS jest opłacalny z prawdopodobieństwem 99,1%.

W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron (██████████) (██████████)

## Wnioski końcowe

**Występowanie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego stanowi poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na obniżenie jakości życia oraz obniżając produktywność. Aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu IC/BPS.**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje szansę na przywrócenie utraconej produktywności. Analiza wykazała, że **z perspektywy społecznej produkt leczniczy elmiron jest opłacalną technologią medyczną.**



## 1. WSTĘP

Zgodnie z polskimi zaleceniami ekspertów, zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*), można zdefiniować jako występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn [36,50]. W literaturze spotkać można skrót IC/BPS, gdzie IC oznacza śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. *interstitial cystitis*). Aktualnie uznaje się, że rozpoznanie IC dotyczy pacjentów z BPS ze zmianami stwierdzanymi w cystoskopii i badaniu histologicznym (obecność glomerulacji albo zmian Hunnera). Rozpoznanie IC odpowiada kod N30.1 według klasyfikacji ICD-10 [36,50].

Etiologia i patogenezę IC/BPS nie są do końca poznane. Istnieje kilka powszechnie akceptowanych teorii wyjaśniających powstawanie IC/BPS, do których zaliczamy: dysfunkcję nabłonka urotelialnego, zapalenie neurogenne i aktywację mastocytów, zaburzenia mikrokrążenia, nadaktywność neuronalną, wpływ substancji egzogennych i zakażenia [36].

Szacuje się, że zapadalność na IC/BPS kształtuje się na poziomie 1,2/100 tys., natomiast częstość występowania wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn [43, 44]. Oszacowanie rozpowszechnienia BPS nie jest łatwe, co wynika przede wszystkim z faktu historycznych zmian definicji IC/BPS [36].

W *Interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce* przedstawiono oszacowanie w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne. Oszacowania wskazują, że w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów z IC może wynosić 742 pacjentów. Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, jako chorobę rzadką uznaje się chorobę występującą nie częściej niż u 5 osób na 10 000 [51]. W Polsce choroby rzadkie dotyczyłyby zatem wskazań o rozpowszechnieniu nie większym niż 19 tys. chorych. Dla określenia najrzadszych chorób, używane jest określenie „choroby ultraradkie”, którą definiuje się, jako chorobę występującą nie częściej niż u 1 osoby na 50 000 [52, 53, 54, 55]. W Polsce chorobą ultraradką są więc choroby występujące u maksymalnie około 800 osób. Liczba zdiagnozowanych chorych z IC wskazuje, że jest to choroba ultraradka.

Postawienie diagnozy IC/BPS ma miejsce najczęściej w czwartej dekadzie życia lub później. Postawienie diagnozy może być jednak opóźnione, co wynika z dwóch czynników: wymogu wysokiego stopnia czujności lekarza oraz wieloaspektowych kryteriów rozpoznania. Występowanie postaci wieloobjawowej może nie mieć miejsca na początkowym etapie choroby, gdy występować może tylko jeden objaw (dysuria, częstomocz lub ból). Przebieg choroby może wiązać się również z okresowymi nasileniami objawów, przy czym okres nasilenia może trwać od kilku godzin do kilku tygodni. W przypadku mężczyzn objawy dotyczą zazwyczaj układu moczowego, podczas gdy u kobiet często objawy dotyczą układu moczowo-płciowego [36].

U chorych na IC/BPS często występują inne schorzenia: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, przewlekłe zmęczenie, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, przewlekły ból głowy, endometrioza i wulwodynia. Ważny obszar chorób współistniejących zajmują zaburzenia natury psychicznej, np. depresja lub niepokój. U niektórych chorych zaburzenia te mogą być następstwem IC/BPS, podczas gdy u innych mogą stanowić pierwotne schorzenia [36].

IC/BPS może wpływać negatywnie na życie zawodowe, samopoczucie psychiczne, relacje osobiste i ogólny stan zdrowia. Obserwuje się wyraźny negatywny wpływ na funkcjonowanie w społeczeństwie oraz istotne obniżenie jakości życia. Obecność IC/BPS znacząco wpływa na ogólne funkcjonowanie chorego w latach życia przypadających na największą produktywność oraz dużą intensywność życia rodzinnego, co może tłumaczyć tak duży wpływ choroby na jakość życia [40]. Silny związek między objawami BPS, funkcjonowaniem psychospołecznym oraz jakością życia wyraźnie wskazuje na kluczowe znaczenie optymalizacji leczenia objawów

choroby. Skuteczne leczenie IC/BPS wyraźnie poprawia funkcjonowanie (m.in. poprawia funkcje seksualne i sen) i jakość życia [41,42].

Aktualnie nie istnieje terapia pozwalająca na wyleczenie z IC/BPS. **Chorzy na IC/BPS powinni zostać poddani terapii, której podstawowym zadaniem jest poprawa jakości życia chorego.** W ramach terapii powinny zostać ustalone oczekiwania pacjenta w zakresie efektów leczenia [36]. Do czasu uzyskania kontroli objawów pacjent powinien regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne. Przewidywany czas trwania monitorowania (lub terapii) nie jest łatwy do ustalenia, gdyż zależy od indywidualnego stopnia zadowolenia pacjenta z kontroli objawów [39]. **W przebiegu IC szybko dochodzi do progresji choroby, wobec czego pacjenci z IC są grupą, w której zastosowanie skutecznej terapii jest kluczowe** [50].

**Aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych refundowanych i skutecznych we wskazaniu IC/BPS** [8]. Analiza kliniczna wykazała, że stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu (PPS; nazwa handlowa elmiron) jest skuteczną i bezpieczną terapią [9].

Wobec powyższego zasadne jest wnioskowanie o refundację produktu leczniczego elmiron. Wnioskuje się o wprowadzenie programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Wskazania rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego elmiron, wskazują, że w Polsce do terapii PPS kwalifikowałoby się 742 pacjentów [8, 50].

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron [2].



## 2. ANALIZA EKONOMICZNA

### 2.1. Metodyka

#### 2.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu, PPS) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Noramed UAB.

#### 2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwane dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwane dalej *Wytycznymi HTA*).

#### 2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [8]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia raportu HTA: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki/efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

##### **Populacja (P)**

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy na zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji oraz zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego elmiron [7].

##### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy elmiron, którego aktywnym składnikiem jest polisarczan pentozanu sodu (PPS). Zalecana dawka polisarczanu pentozanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę [7].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [8].

### **Komparator (C)**

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* komparatorem (tj. alternatywną technologią medyczną) dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Komparator wybrano mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego. Ostatecznie jako komparator wybrano najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [8].

### **Wyniki / efekty zdrowotne (O)**

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparator) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), uzyskane przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparator) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

#### **2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o *Wytyczne HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej analizy ekonomicznej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wniosków wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [8, 9].

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu udostępnionego przez zlecającego. Model odpowiadał szwedzkiemu systemowi opieki zdrowotnej, wobec czego autorzy niniejszej analizy zmodyfikowali model w sposób zapewniający pełne odzwierciedlenie polskiego systemu opieki zdrowotnej oraz zapewniający zgodność z polskimi *Wymaganiami minimalnymi* i *Wytycznymi HTA*.

#### **2.1.5. Perspektywa**

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

(NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Przyjęcie powyższych perspektyw jest obligatoryjne w świetle *Wymagań minimalnych* [3] oraz *Wytycznych HTA* [1].

W zakresie kosztów medycznych bezpośrednich uwzględnionych w analizie pacjent (świadczeniobiorca) nie ponosi kosztów wizyt w poradniach specjalistycznych (w ramach monitorowania przebiegu choroby) oraz leku elmiron. Wobec powyższego perspektywy NFZ i NFZ+pacjent są sobie równoważne [1].

Objawy zespołu bolesnego pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego. Wobec powyższego – zgodnie z *Wytycznymi HTA* – zasadne jest również przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej [1]. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, obejmujące koszty utraconej produktywności. Analizę z perspektywy społecznej przeprowadzono, jako analizę dodatkową.

#### **2.1.6. Horyzont czasowy**

W niniejszej analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była w pełni wiarygodna ocena wszystkich istotnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Powyższe założenie jest zgodne z *Wytycznymi HTA* [1] i *Wymaganiami minimalnymi* [3].

Leczenie polisiarczanem pentozanu sodu ma charakter leczenia przewlekłego u pacjentów, u których utrzymuje się reakcja na leczenie oraz nie wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane. Leczenie może trwać zatem dłużej niż 5 lat. Wybór horyzontu 5-letniego był podyktowany dostępnością danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu. Uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego prowadziłoby do istotnych niepewności w wynikach analizy ekonomicznej – generalnie, im dłuższy horyzont tym niepewność byłaby większa. Należy zaznaczyć, że modelowanie przebiegu terapii w dłuższym horyzoncie wymagałoby poczynienia założeń odnośnie przyszłych efektów zdrowotnych bez oparcia w dowodach naukowych płynących z badań klinicznych, co w przypadku niniejszej analizy uznano niekonieczne.

W oparciu o przeprowadzone modelowanie szacuje się, że w 5. roku terapię PPS kontynuować będzie niemal 10% pacjentów, co wskazuje, że koszty oraz wyniki zdrowotne generowane po 5. roku nie będą na tyle duże aby mogły wpływać istotnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

#### **2.1.7. Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych [1].

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

#### **2.1.8. Technika analityczna**

Według *Wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów – w formie analizy efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).



W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [9], przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego na IC. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym analizy.

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej [9] występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy rozważaną technologią medyczną, a komparatorem, opłacalność stosowania PPS została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku leczenia PPS zamiast komparatorem (BSC) w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W skład analizy ekonomicznej wchodzi analiza progowa. W analizie progowej wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *elmiron*, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość będzie równy wysokości progowej opłacalności.

Wpływ kluczowych wartości parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

## 2.2. Model decyzyjny

### 2.2.1. Wprowadzenie do opisu modelu

W celu identyfikacji modeli wykorzystanych w analizach ekonomicznych dotyczących BPS przeprowadzono przegląd literatury (szczegóły przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.1, str. 51). Odnaleziono trzy analizy ekonomiczne: *Cervigni 2017* [11], *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16].

Publikacja *Cervigni 2017* [11] przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego, w ramach którego zgromadzono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie, zużyciu zasobów oraz jakości życia (użyteczność oceniona z wykorzystaniem narzędzia EQ-Index) dla dwóch technologii medycznych: HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) i DMSO (dimetylosulfotlenek) u chorych na IC/BPS. Wyniki zdrowotne zostały wyznaczone w oparciu o pomiar użyteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3. i w 6. miesiącu badania. Wyniki zdrowotne nie były zatem modelowane, lecz były wyznaczone bezpośrednio w badaniu, zależały zatem od skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych ocenionych w badaniu. Użyteczności nie mogłyby zatem zostać bezpośrednio wykorzystane w modelowaniu wyników zdrowotnych innych technologii medycznych, których skuteczność i bezpieczeństwo mogą różnić się od tych uzyskanych w rzeczonym badaniu klinicznym.

Publikacje *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] zawierają opisy modeli podobne do siebie. Model oparto na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA (*global response assessment*) po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają kolejne linie leczenia, przy czym możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego *Hanno 1997* [21]. W ocenie analizy angielskiej, przeprowadzonej przez ERG (*Evidence Review Group*), stwierdzono, że modelowanie można byłoby przeprowadzić w oparciu o model Markowa (tj. model ze skończoną liczbą rozłącznych stanów zdrowia), co byłoby podejściem mniej skomplikowanym

(w porównaniu do DES) i nie wpływającym negatywnie na wiarygodność modelownia [12]. Według ERG model Markowa mógłby uwzględnić następujące stany zdrowia związane z przebiegiem IC/BPS:

- Terapia prowadzona przed sprawdzeniem odpowiedzi na leczenie;
- Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia pierwszej linii;
- Odpowiedź na leczenie, przerwanie leczenia pierwszej linii i rozpoczęcie leczenia drugiej linii;
- Brak odpowiedzi na leczenie i rozpoczęcie leczenia drugiej linii;
- Zgon.

Wobec powyższego na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej stwierdzono, że modelowanie w parciu o model Markowa będzie odpowiednim podejściem metodologicznym. Wykorzystano model Markowa udostępniony przez zlecającego. Model odpowiadał szwedzkiemu systemowi opieki zdrowotnej, wobec czego autorzy niniejszej analizy zmodyfikowali model w celu odwzorowania polskiego systemu opieki zdrowotnej. W modelu zwiększono również liczbę wariantów deterministycznej analizy wrażliwości oraz liczbę parametrów uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Tym samym dostosowano model do *Wymagań minimalnych* oraz *Wytycznych HTA*, które obligują do określenia zakresów zmienności dla wartości wejściowych do modelu oraz do przeprowadzenia analizy wrażliwości dla określonych zakresów zmienności.

W modelu prawdopodobieństwa przebywania w danym stanie zostały skalkulowane tak aby odpowiadały korekcie do połowy. Korekta do połowy cyklu pozwala uwzględnić osiąganie danego stanu zdrowia średnio w połowie cyklu modelu; bez tej korekty osiąganie danego stanu miałyby miejsce jedynie na początku cyklu modelu, co prowadziłoby do przeszacowania czasu przebywania w danym stanie. Korekta do połowy cyklu jest zalecana przez *Wytyczne HTA* [1].

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

### 2.2.2. Opis schematu modelu

Model jest modelem Markowa, w którym pacjenci kwalifikujący się do leczenia PPS mogą przejść między trzema stanami zdrowia w zależności czy otrzymują PPS (albo BSC) oraz w zależności czy ma miejsce odpowiedź na leczenie. W modelu symulowany jest przebieg choroby u jednego „uśrednionego” chorego na BPS. W modelu uwzględniono trzy stany zdrowotne związane z przebiegiem BPS:

- *Leczenie – odpowiedź na leczenie*; stan, dotyczący terapii PPS przy uzyskanej odpowiedzi na leczenie;
- *Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pierwszych cykli modeli, w których nie oceniono skuteczności leczenia;
- *Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pacjentów w ramieniu komparatora (BSC) oraz pacjentów, którzy przerwali terapię PPS.

W modelu nie uwzględniono śmiertelności. W związku z brakiem dowodów (w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej) na wpływ PPS na przeżywalność chorych na BPS, zdecydowano o nie uwzględnieniu śmiertelności. W analizach angielskiej i szkockiej uwzględniono śmiertelność z populacji ogólnej [10, 12, 13, 14, 15, 16]. Należy jednak zauważyć, że w sytuacji przyjęcia ryzyka zgonu z populacji ogólnej na tym samym poziomie dla PPS i BSC, uwzględnienie śmiertelności nie miałoby znaczącego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (przy średniej wieku w momencie rozpoczęcia modelowania na poziomie 44 lat [17, 18, 19, 20], roczne prawdopodobieństwo zgonu z populacji kobiet, stanowiącej większość populacji chorych na BPS, jest bardzo małe – 0,13% [26]).

W danym stanie modelu pacjent może przebywać określoną długość czasu, nazywaną długością cyklu. W modelu uwzględniono długość cyklu na poziomie 3 miesięcy dla każdego z pierwszych dwóch cykli modelu. Okres 3 miesięcy wynika z okresu po jakim w badaniach klinicznych oceniano skuteczność PPS oraz wynika z zaobserwowanego w badaniach wzrostu skuteczności terapii kontynuowanej po 3. miesiącu. Długość kolejnych



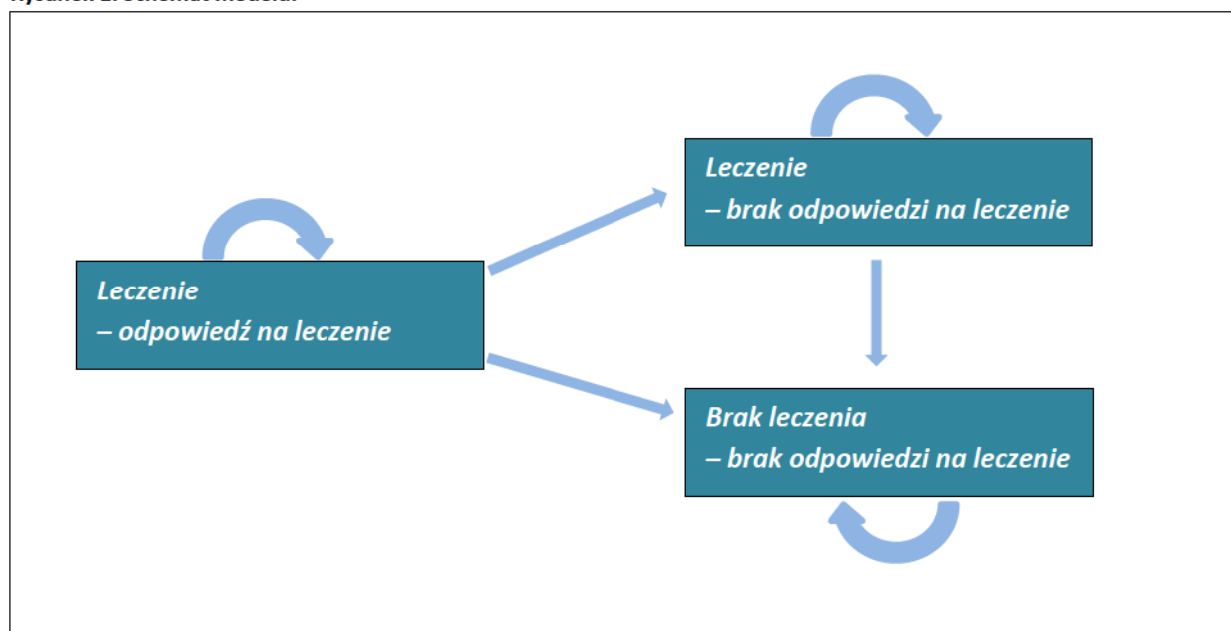
cykli modelu ustalono na 6 miesięcy, co wynika z zaleceń dotyczących monitorowania reakcji na leczenie z zastosowaniem PPS [7].

Horyzont czasowy modelu ustalono na 5 lat, przy czym w modelu możliwy jest wybór alternatywnej długości (1-5 lat).

Rysunek 1 przedstawia schemat modelu. W modelu przebieg symulacji rozpoczyna się od stanu „Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie” (dotyczy PPS) albo „Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie” (dotyczy BSC). Ze stanu „Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie” możliwe jest przejście do stanu „Leczenie – odpowiedź na leczenie” (w przypadku odpowiedzi na leczenie PPS) lub „Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie” (w przypadku braku odpowiedzi na leczenie PPS). Ze stanu „Leczenie – odpowiedź na leczenie” możliwe jest przejście do stanu „Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie” (w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, cięży lub w związku z utratą korzyści z leczenia, tj. utratą odpowiedzi na leczenie). W przypadku BSC, pacjenci mogą przebywać w stanie „Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie” przez całą długość horyzontu czasowego.

Przejście pomiędzy stanami może wystąpić z prawdopodobieństwem wyznaczonym w oparciu o wyniki badań.

Rysunek 1. Schemat modelu.



Każdemu stanowi przypisano odpowiednie koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY). Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do danego stanu modelu. Zsumowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych ze wszystkich cykli modelu z horyzontu czasowego stanowi ostateczny wynik analizy ekonomicznej, tj. koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym przez jednego „uśrednionego” pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” został modelowany dwukrotnie: przy zastosowaniu PPS i w ramach BSC. W ramach modelowania uzyskano zatem koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie analizy przez jednego „uśrednionego” pacjenta dla PPS i BSC.

### 2.2.3. Walidacja modelu

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie zaprezentowano wartości zaokrąglone do przedstawionych miejsc po przecinku, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.



Model skonstruowano w sposób zapewniającą możliwość weryfikacji oraz modyfikacji wszystkich danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W modelu uwzględniono wyniki badań o długim okresie obserwacji analizujących prawdopodobieństwo przerwania leczenia z zastosowaniem PPS (Hanno 1997 [21]). Wobec powyższego, w zakresie walidacji zewnętrznej, zachowano zgodność pomiędzy wynikami modelowania i wynikami badań klinicznych.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.1 (str. 51). Dyskusję odnoszącą się do metodyki oraz wyników rzeczonych analiz przedstawiono w rozdziale 2.7.2 (str. 48).

## 2.3. Dane wejściowe do modelu

### 2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów (Tabela 1) zgodną z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badań klinicznych stanowiących podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa PPS i BSC [17, 18, 19, 20].

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu.

Parametr	Wartość parametru	Miara rozrzutu	Komentarz
Wiek początkowy	44 lata	SD = 15,1	W oparciu o średni wiek chorych włączonych do badań klinicznych [17, 18, 19, 20].
Odsetek kobiet	92,4%	Zakres: 89,1% - 96,6%.	Odsetek kobiet ze wszystkich badań: 351 kobiet spośród 380 chorych włączonych do badań [17, 18, 19, 20]. Miara rozrzutu: minimum – maksimum z odsetków z poszczególnych badań.

### 2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W modelu przyjęto skuteczność na poziomie odsetka pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, wykorzystując wyniki metaanalizy przeprowadzonej w analizie klinicznej [9]. Należy zaznaczyć, że w badaniach włączonych do metaanalizy ocena odpowiedzi na leczenie miała miejsce po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [17,18,19,20], jednak – jak pokazują publikacje analizujące stosowanie PPS w dłuższym horyzoncie czasu – odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [21, 22, 23, 24].

Za uwzględnieniem oceny skuteczności u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące przemawiają zapisy charakterystyki produktu leczniczego elmiron, według których „Reakcję na leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisarczanu pentozanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie.” [7]

### 2.3.2.1. Skuteczność PPS – odpowiedź na leczenie

#### Skuteczność PPS, ocena w miesiącach 0-3

Wyniki meta-analizy w ocenie GRA wskazały, że po 3. miesiącu terapii, u 31,9% (95% CI: 24,0-40,3%) pacjentów leczonych PPS stwierdzono poprawę (ocena badacza; zobacz Tabela 2). Uwzględniono ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną przez badacza, jako ocenę odpowiadającą realnej praktyce klinicznej, gdy o kontynuacji terapii może decydować lekarz specjalista.

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu – wyniki meta-analizy.

Badania	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu		Wyniki meta-analizy proporcji	
	n* / N	%	Proporcja (95% CI)	Informacje o meta-analizie
<i>Mulholland 1990</i> [19]	14 / 54	25,9%	31,9% (24,0%-40,3%)	Model fixed. Test heterogeniczności Cochran Q: 1,559 Cochran Q p-value: 0,212 I <sup>2</sup> : 35,8%
<i>Parsons 1993</i> [20]	27 / 74	36,5%		

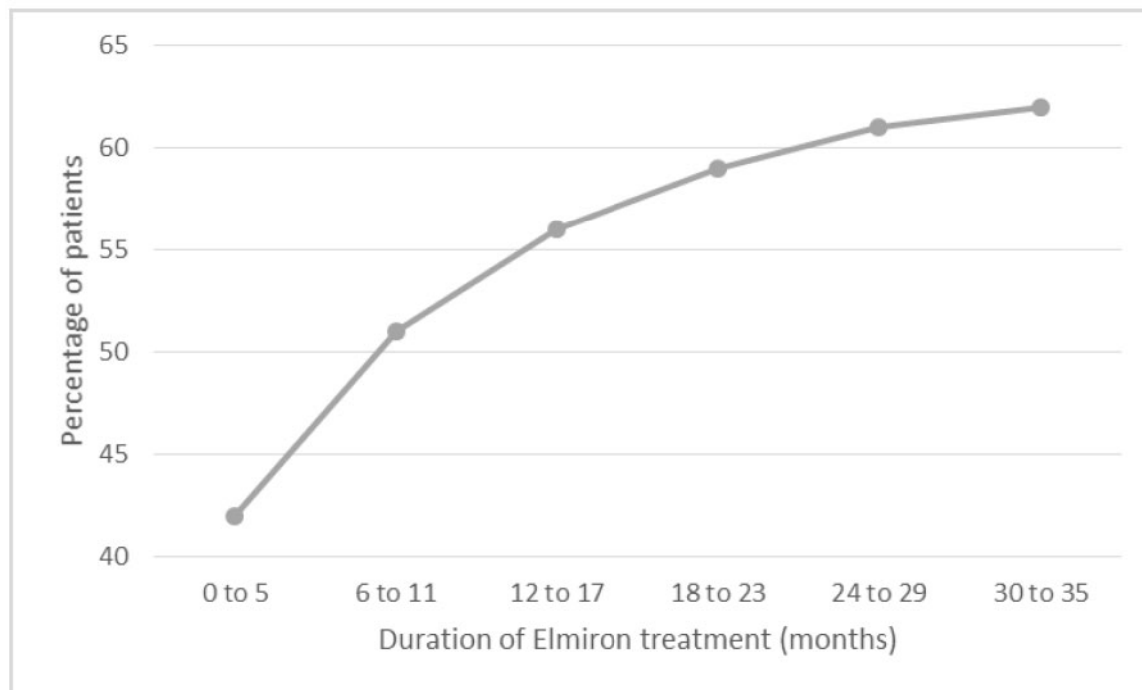
\* obliczone na podstawie danych przedstawionych w publikacjach.

Ocenę dokonano w 3. miesiącu terapii, jednak nie byłoby racjonalne aby założyć, że do momentu oceny odsetek pacjentów z odpowiedzią GRA wynosił 0%. Wobec powyższego przyjęto, że średni – przypadający na okres od rozpoczęcia terapii do 3. miesiąca – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 16% (obliczone jako: (0% w momencie rozpoczęcia terapii + 31,9 % w 3. miesiącu)/2).

#### Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w miesiącach 3-60

Jak wykazano w badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [21, 22, 23, 24]. Spośród publikacji opisujących skuteczność w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące wybrano publikację *Hanno 1997*, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono zdecydowano największą liczbę chorych (2 809 pacjentów), wyniki przedstawiono z największym stopniem szczegółowości, a horyzont czasowy był znacząco długi (powyżej 60 miesięcy) [21]. Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (*global evaluation scales*) z publikacji *Hanno 1997* [21].

**Wykres 1. Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (global evaluation scales) wśród pacjentów leczonych PPS**



Wykres wykonany na podstawie wykresu z publikacji Hanno 1997 [21].

W oparciu o dane, które przedstawia Wykres 1 oszacowany został względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (Tabela 3).

**Tabela 3. Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.**

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według Hanno 1997 [21]	Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie
1	0-3	42%	1 (= 42%/42%)
2	3-6	46%	1,10 (= 46%/42%)
3	6-12	51%	1,21 (= 51%/42%)
4	12-18	56%	1,33 (= 56%/42%)
5	18-24	59%	1,40 (= 59%/42%)
6+	24-60	61%	1,45 <sup>1</sup> (= 61%/42%)

<sup>1</sup> przyjęto, że odsetek pacjentów z odpowiedzią nie będzie już wzrastał w kolejnych cyklach modelu, co wynika z przebiegu krzywej odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Analogicznie, do kalkulacji średniej skuteczności w miesiącach 0-3, średnią skuteczność PPS w dalszych cyklach modelu obliczono przyjmując liniowy wzrost. Szczegóły obliczeń przedstawiono w następnym akapicie.

#### Skuteczność PPS w miesiącach 0-60 – zestawienie

W oparciu o wyniki metaanalizy oraz względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oszacowano skuteczność PPS w kolejnych cyklach modelu (Tabela 4). W obliczeniach w modelu uwzględniono średni odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Uwzględnienie średniego odsetka pozwala na rzeczywiste oszacowanie wyników zdrowotnych w modelu, gdyż przyjęcie, że odpowiedź przypisana jest do końca cyklu zaniżałoby średnią długość przebywania w stanie modelu dotyczącym odpowiedzi na leczenie, natomiast przyjęcie, że odpowiedź przypisana jest do początku cyklu zawyżałoby wynik zdrowotny.



**Tabela 4. Skuteczność terapii PPS wśród leczonych – zestawienie.**

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie		
			Odpowiedź przypisana do końca cyklu	Odpowiedź przypisana do początku cyklu	Średnia (liniowy wzrost odpowiedzi w ciągu cyklu) <sup>1</sup>
1	0-3	1	0,0%	31,9%	16,0%
2	3-6	1,10	31,9%	35,0%	33,4%
3	6-12	1,21	35,0%	38,8%	36,9%
4	12-18	1,33	38,8%	42,6%	40,7%
5	18-24	1,40	42,6%	44,8%	43,7%
6	24-30	1,45	44,8%	46,4%	45,6%
7+	30-60	1,45	46,4%	46,4%	46,4%

<sup>1</sup> Wartości uwzględnione w obliczeniach w modelu.

### Skuteczność BSC

Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego przyjęto brak skuteczności dla komparatora.

#### 2.3.2.2. PPS – przerwanie leczenia

W randomizowanych badaniach klinicznych nie oceniono prawdopodobieństwa przerwania terapii w długim horyzoncie czasu [17, 18, 19, 20]. Jednak dostępne są wyniki innych badań oceniających stosowanie PPS w długim horyzoncie czasu [21, 23, 24].

Publikacja *Hanno 1997* przedstawia wyniki prospektywnego badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS w realnej praktyce klinicznej. Do badania włączono 2 809 pacjentów. Badanie przeprowadzono w latach 1986-1996. Wyniki podano dla horyzontu ponad 60-miesięcznego [21].

Publikacja *Zahrani 2011* przedstawia wyniki kanadyjskiego badania retrospektywnego oceniającego długookresową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS; analiza objęła 271 pacjentów leczonych w latach 1994-2008. Średni okres obserwacji wyniósł 22 miesiące (zakres: 3-131 miesięcy), jednak do badania nie włączono pacjentów z okresem obserwacji krótszym niż 3 miesiące. Krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów kontynuujących leczenie objęła horyzont ponad 175 miesięcy [23].

Publikacja *Jepsen 1998* przedstawia wyniki badania retrospektywnego oceniającego długookresową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 97 pacjentów. Badanie przeprowadzono w latach 1987-1995. Średni czas leczenia wyniósł 12,3 miesiąca. Krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów kontynuujących leczenie objęła horyzont niemal 120 miesięcy [24].

Spośród publikacji opisujących prawdopodobieństwo przerwania terapii w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące wybrano publikację *Hanno 1997*, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono największą liczbę chorych (2 809 pacjentów), wyniki przedstawiono z największym stopniem szczegółowości, a horyzont czasowy był wystarczająco długi (powyżej 60 miesięcy) w porównaniu z horyzontem czasowym niniejszej analizy ekonomicznej (5 lat) [21]. Należy mieć na uwadze, że w każdej z rozważanych publikacji odsetek dyskontynuacji może być zawyżony w stosunku do scenariusza refundacji PPS, gdyż część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku [21, 23, 24]. Należy również zwrócić uwagę na wysokie odsetki pacjentów przerywających leczenie przed 6. miesiącem: ponad 50% pacjentów w *Hanno 1997* oraz około 70% w *Jepsen 1998* (wartość szczytana z wykresu) [21, 24]. Skupiając się na pierwszych miesiącach terapii, w publikacjach *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998* podano następujące dane dotyczące przerwania terapii:

- *Hanno 1997*: w przypadku 76% pacjentów (942 spośród 1 239 pacjentów), którzy przerwali leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, przyczyną przerwania nie były zdarzenia niepożądane (w tym 31 p.p. pacjentów zrezygnowało z powodu braku efektów terapii; 381 spośród 1 239 pacjentów) [21];
- *Jepsen 1998*: w przypadku 59% pacjentów (13 spośród 22 pacjentów), którzy przerwali leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, przyczyną przerwania nie były zdarzenia niepożądane (w tym 50 p.p. pacjentów zrezygnowało z powodu braku efektów terapii; 11 spośród 22 pacjentów) [24].

Tak duże odsetki pacjentów przerywających terapię w pierwszych miesiącach nie odpowiadają zapisom charakterystyki produktu leczniczego elmiron, według której „*Reakcję na leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy przerwać*” [7]. Wobec powyższego korzystanie jedynie z badań długookresowych dostarczyłoby danych niezgodnych z przewidywaną praktyką kliniczną w zakresie monitorowania efektów terapii. Optymalnym rozwiązaniem jest, aby:

- dla pierwszych 6 miesięcy terapii uwzględnić odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- uwzględnić skuteczność PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii;
- dla dalszych miesięcy uwzględnić prognozowany trend w odsetku pacjentów kontynuujących terapię.

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęto z publikacji *Hanno 1997*: leczenie przerwało 10,6% (297 spośród 2 809 pacjentów) w miesiącach 0-3 oraz 1,4% (40 spośród 2 809 pacjentów) w miesiącach 3-6 [21]. Wykorzystano dane z publikacji *Hanno 1997*, gdyż dane te cechowały się największą szczegółowością; rozróżnienie na początkowe okresy 0-3 i 3-6 miesięcy pozwala najbardziej precyzyjnie oszacować przebieg terapii w pierwszych miesiącach terapii.

W analizie klinicznej oceniono bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia [9]. Utrata pacjentów z badania ogółem dotyczyła od 6% do 12%, natomiast utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyła od 2% do 4% (*Mulholland 1990* [19], *Parsons 1993* [20]). Odsetki z badań *Mulholland 1990* i *Parsons 1993* są niższe od odsetków z badania *Hanno 1997*. Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono wartości z badania *Hanno 1997*, jako badania do którego włączono dużą liczbę pacjentów.

Skuteczność PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii przyjęto w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej z uwzględnieniem korekty o względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zobacz Tabela 4, str. 20).

Przyjęto, że w 60. miesiącu odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%. Odsetek ten przyjęto z analizy angielskiej, w której to analizie zespół ERG weryfikujący jakość analizy uznał, że w 5. roku prognozowany odsetek pacjentów kontynuujących może kształtować się na poziomie 9% (strona 361. [13]); prognozę oparto na modelowaniu z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [13, 21].

Zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię PPS w miesiącach 12-60 przyjęto analogicznie do stopnia zmniejszania według *Hanno 1997* [21], osiągając w 60 miesiącu odsetek kontynuujących równy 9%. W wariantie dodatkowym przyjęto, że w miesiącach 12-60 zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię w modelu będzie identyczne ze zmniejszaniem się odsetka w miesiącach 12-60 z publikacji *Hanno 1997*.

**Tabela 5. Odsetek pacjentów leczonych według *Hanno 1997*.**

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg <i>Hanno 1997</i>	Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg <i>Hanno 1997</i>
1	0-3	100,0%	7	30-36	9,7%
2	3-6	24,8%	8	36-42	9,5%

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg Hanno 1997	Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg Hanno 1997
3	6-12	18,7%	9	42-48	8,2%
4	12-18	16,4%	10	48-54	6,9%
5	18-24	12,9%	11	54-60	6,1%
6	24-30	10,0%			

Tabela przedstawia wartości obliczone przez autorów modelu w oparciu o dane podane w publikacji *Hanno 1997* [21].

Tabela 6 przedstawia przyjęte w modelu odsetki pacjentów z rozróżnieniem na stany modelu.

**Tabela 6. Odsetki pacjentów w modelu z rozróżnieniem na stany modelu – zestawienie.**

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wśród leczonych <sup>1</sup>	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię PPS	Odsetek pacjentów w modelu		
				Leczenie – odpowiedź na leczenie <sup>6</sup>	Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie <sup>7</sup>	Bez leczenia – brak odpowiedzi na leczenie <sup>8</sup>
Analiza podstawowa:						
miesiące 0-6: odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych wg <i>Hanno 1997</i> ; ocena odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu wg analizy klinicznej;						
miesiące 12-60: względna redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię analogiczna do <i>Hanno 1997</i> ;						
miesiąc 60.: 9% pacjentów kontynuujących terapię wg NICE 2019						
1	0-3	16,0%	89,4% <sup>2</sup>	16,0%	73,4%	10,6%
2	3-6	33,4%	88,0% <sup>2</sup>	33,4%	54,6%	12,0%
3	6-12	36,9%	35,0% <sup>3</sup>	35,0%	0,0%	65,0%
4	12-18	40,7%	23,2% <sup>4</sup>	23,2%	0,0%	76,8%
5	18-24	43,7%	18,4% <sup>4</sup>	18,4%	0,0%	81,6%
6	24-30	45,6%	14,4% <sup>4</sup>	14,4%	0,0%	85,6%
7	30-36	46,4%	14,0% <sup>4</sup>	14,0%	0,0%	86,0%
8	36-42	46,4%	13,6% <sup>4</sup>	13,6%	0,0%	86,4%
9	42-48	46,4%	11,9% <sup>4</sup>	11,9%	0,0%	88,1%
10	48-54	46,4%	10,1% <sup>4</sup>	10,1%	0,0%	89,9%
11	54-60	46,4%	9,0% <sup>5</sup>	9,0%	0,0%	91,0%
Wariant dodatkowy:						
miesiące 0-6: odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych wg <i>Hanno 1997</i> ; ocena odpowiedzi na leczenie w 6. miesiącu wg analizy klinicznej;						
miesiące 12-60: redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię równa redukcji odsetka wg <i>Hanno 1997</i> .						
1	0-3	16,0%	89,4% <sup>2</sup>	16,0%	73,4%	10,6%
2	3-6	33,4%	88,0% <sup>2</sup>	33,4%	54,6%	12,0%
3	6-12	36,9%	35,0% <sup>3</sup>	35,0%	0,0%	65,0%
4	12-18	40,7%	32,7% <sup>9</sup>	32,7% <sup>9</sup>	0,0%	67,3%
5	18-24	43,7%	29,2% <sup>9</sup>	29,2% <sup>9</sup>	0,0%	70,8%
6	24-30	45,6%	26,3% <sup>9</sup>	26,3% <sup>9</sup>	0,0%	73,7%
7	30-36	46,4%	26,0% <sup>9</sup>	26,0% <sup>9</sup>	0,0%	74,0%



Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wśród leczonych <sup>1</sup>	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię PPS	Odsetek pacjentów w modelu		
				Leczenie – odpowiedź na leczenie <sup>6</sup>	Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie <sup>7</sup>	Bez leczenia – brak odpowiedzi na leczenie <sup>8</sup>
8	36-42	46,4%	25,8% <sup>9</sup>	25,8% <sup>9</sup>	0,0%	74,2%
9	42-48	46,4%	24,5% <sup>9</sup>	24,5% <sup>9</sup>	0,0%	75,5%
10	48-54	46,4%	23,2% <sup>9</sup>	23,2% <sup>9</sup>	0,0%	76,8%
11	54-60	46,4%	22,4% <sup>9</sup>	22,4% <sup>9</sup>	0,0%	77,6%

Tabela przedstawia wartości przed uwzględnieniem korekty do połowy cyklu.

<sup>1</sup> W oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca [9] oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg *Hanno 1997* [21]; zobacz Tabela 4 (str. 20.)

<sup>2</sup> W oparciu o *Hanno 1997* [21].

<sup>3</sup> Odpowiedź mierzona w 6. miesiącu; w oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca [9] oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg *Hanno 1997* [21]; zobacz Tabela 4 (str. 20.)

<sup>4</sup> Względna redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię analogiczna do *Hanno 1997* [21]; zobacz Tabela 5 (str. 21).

<sup>5</sup> Według *NICE 2019* [13].

<sup>6</sup> Mniejsza z wartości: „Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wśród leczonych” i „Odsetek pacjentów kontynuujących terapię PPS”.

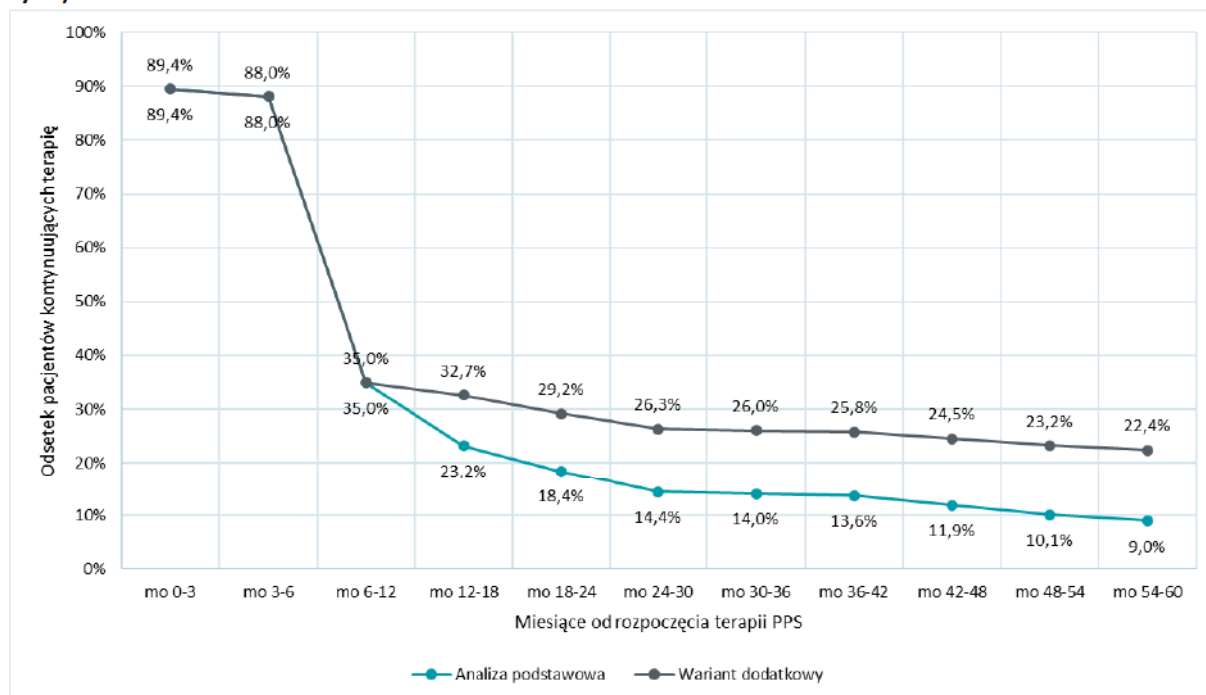
<sup>7</sup> Różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie i odsetkiem pacjentów w stanie modelu „Leczenie PPS – odpowiedź na leczenie”.

<sup>8</sup> 100% minus odsetki pacjentów w dwóch stanach modelu związanych z leczeniem („Leczenie – odpowiedź na leczenie” oraz „Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie”).

<sup>9</sup> Redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię równa redukcji odsetka wg *Hanno 1997* [21]; zobacz Tabela 5 (str. 21).

Wykres 2 przedstawia odsetek pacjentów kontynuujących terapię w modelu z rozróżnieniem na wartości przyjęte w analizie podstawowej i w wariantie dodatkowym.

**Wykres 2. Odsetek pacjentów kontynuujących terapię – wartości uwzględnione w modelu (przed korektą do połowy cyklu).**



### 2.3.2.3. PPS – zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w modelu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były ból głowy, zawroty głowy i zdarzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności oraz ból brzucha. Należy zaznaczyć, że w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia PPS kształtowały się na podobnym poziomie (w zakresie częstotliwości oraz nasilenia), jak w grupie otrzymującej placebo (odpowiednik BSC w analizie ekonomicznej) [9,17,18,19,20]. Badania kliniczne nie dostarczyły również informacji o wystąpieniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych nie wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej.

W analizach angielskiej i szkockiej również nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych [10,12,13,14,15,16]. W ramach oceny analizy angielskiej, stwierdzono, że nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych w modelu nie wpływa znacząco na wyniki analizy ekonomicznej (str. 223 [13]).

### 2.3.3. Dane dotyczące zużycia zasobów

#### 2.3.3.1. Dawkowanie PPS

Dawkowanie PPS przyjęto na poziomie 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. Dawkowanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego *elmiron* oraz z charakterystyką badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PPS [7,9].

W publikacjach włączonych do analizy klinicznej nie odnaleziono informacji o stopniu przestrzegania zalecanego dawkowania (tzw. współczynnik *compliance*) [9].

W randomizowanym badaniu *Tseng 2019*, oceniającym skuteczność monoterapii polisiarczanem pentozanu sodu w zapobieganiu nawrotom zakażeń dróg moczowych u kobiet, współczynnik *compliance* wyniósł 96,07% [49]. Jednak populacja z badania *Tseng 2019* różni się od populacji chorych na IC/BPS ujętej w niniejszej analizie, wobec czego zdecydowano o nieuwzględnieniu danych z badania *Tseng 2019*.

Zgodnie z powyższym przyjęto, że pacjenci przyjmą 100% zalecanych dawek, co można uznać za założenie konserwatywne, tj. potencjalnie zawyżające koszty stosowania PPS.

#### 2.3.3.2. Podanie PPS

PPS przyjmowany jest doustnie w formie kapsułek, wobec czego nie jest wymagane jakiegokolwiek dodatkowe świadczenie związane z podaniem leku. Przyjęto, że w ramach pierwszej wizyty lub wizyty kontrolnej pacjentowi zostanie zapewniona ilość leku pozwalająca na ciągłą terapię do kolejnej wizyty kontrolnej.

#### 2.3.3.3. Monitorowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *elmiron* należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [7]. Wobec powyższego przyjęto, że pacjent leczonych z zastosowaniem PPS odbywa [REDACTED] (przyjęto, że porada okulistyczna wchodzi w skład pakietu świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego). W przypadku pacjentów nieleczonych aktywnie nie jest wymagana wizyta kontrolna w poradni okulistycznej.

W przypadku braku terapii przyjęto jedną wizytę kontrolną w poradni urologicznej ( [REDACTED] ).

#### 2.3.3.4. Utrata produktywności.

Dane dotyczące utraty produktywności przyjęto z publikacji *Hakimi 2017* [28]. W badaniu *Hakimi 2017* oceniono obciążenie chorobami związanymi z bólem pęcherza. Badanie przeprowadzono w pięciu krajach europejskich: Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Dane zebrano w ankiecie od pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza (n = 274) i odpowiednio dopasowanej grupy porównawczej u osób bez bólu pęcherza (n = 548). Pacjenci z bólem pęcherza niekoniecznie spełniali kryteria rozpoznania IC/BPS – podano informację, że 64% ankietowanych raportowało umiarkowany lub silny ból pęcherza, natomiast 62% ankietowanych raportowało ból powodujący oddawanie moczu z częstotliwością co najmniej raz dziennie. Dodatkowo, w badaniu odsetek mężczyzn w populacji z rozpoznaniem bólu pęcherza był stosunkowo wysoki (33%). Wobec powyższego prawdziwy wpływ IC/BPS na wykorzystanie zasobów jest najprawdopodobniej niedoszacowany, ponieważ populacja włączona do badania *Hakimi 2017* objęła również pacjentów z dolegliwościami mniej poważnymi w porównaniu z IC/BPS.

U pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano statystycznie znaczący spadek wydajności pracy (Tabela 7).

**Tabela 7. Wpływ bólu pęcherza na produktywność i codzienną aktywność – *Hakimi 2017*.**

Parametr	Pacjenci bez bólu pęcherza (n = 548)	Pacjenci z bólem pęcherza (n = 274)	P value
Status zatrudnienia, n (%)			
Zatrudnieni	281 (51,3)	148 (54,0)	0,459
Bezrobotni	267 (48,7)	126 (46,0)	
Produktywność w pracy i negatywny wpływ na aktywność, średnia (SD)			
Absenteizm* (odsetek czasu pracy utraconego z przyczyn chorobowych)	6,2 (20,0)	14,3 (26,5)	<0,001
Prezenteizm* (odsetek utraconego czasu pracy z przyczyn chorobowych podczas pracy)	17,7 (23,0)	35,5 (30,5)	<0,001
Ogólne upośledzenie pracy* (połączenie absenteizmu i prezenteizmu)	21,5 (28,5)	41,7 (34,8)	<0,001
Negatywny wpływ na aktywność* (odsetek upośledzenia w codziennych czynnościach z przyczyn chorobowych)	34,9 (32,0)	56,7 (31,2)	<0,001

\* Wśród respondentów, którzy zgłosili, że pracują w pełnym wymiarze godzin, w niepełnym wymiarze godzin lub pracują w formie samozatrudnienia.

W modelu przyjęto, że 54% pacjentów jest aktywnych zawodowo. Założono, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie utrata produktywności będzie równa wartości raportowanej w publikacji *Hakimi 2017* w grupie pacjentów z bólem pęcherza (41,7%), natomiast w przypadku całkowitego ustąpienia bólu pęcherza upośledzenie pracy wyniesie (21,5%). W modelu ocenę skuteczności przyjęto na poziomie odpowiedzi GRA, czyli poprawy o co najmniej 50% (co oznaczało, że mogła – w zależności od pacjenta – wystąpić poprawa o 50%, albo o 100% [9]), wobec czego przyjęto, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie poprawa wynosi średnio 75% (średnia z 50% i 100%).





#### 2.3.4.2. Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej

W przypadku pacjentów nieleczonych aktywnie w ramach wizyty ma miejsce ocena stanu zdrowia pacjenta.

W trakcie terapii PPS nie jest wymagane przeprowadzania specjalistycznych badań lub zabiegów urologicznych, wobec czego przyjęto, że brak takich świadczeń będzie mieć dotyczyć również najlepszego leczenia podtrzymującego. Przyjęto, że wizyta ambulatoryjna odbywać się będzie w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, wycenionego na 44 pkt [31, 32]; średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,07 zł/pkt (w oparciu o informację o kontrakcie za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia [33] – zobacz Tabela 28, str. 60).

Tabela 9. Wizyta w poradni urologicznej – koszt jednostkowy.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa (od 1 stycznia 2021 roku)	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 pkt	1,07 zł/pkt	47,08 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane NFZ [31, 32, 33]

Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej przyjęto na poziomie 47,08 zł.

#### 2.3.4.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego elmiron należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [7]. Wobec powyższego przyjęto, że pacjentowi leczonemu z zastosowaniem PPS odpowiadać będzie jedna wizyta rocznie w poradni specjalistycznej okulistycznej. W przypadku pacjentów nieleczonych aktywnie nie jest wymagana rzeczona wizyta kontrolna.

Przyjęto, że wizyta w poradni okulistycznej odbywać się będzie w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, wycenionego na 75 pkt [31, 32]; średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,06 zł/pkt (w oparciu o informację o kontrakcie za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia [33] – zobacz Tabela 28, str. 60).

Tabela 10. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa (od 1 stycznia 2021 roku)	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75 pkt	1,06 zł/pkt	79,50 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane NFZ [31, 32, 33]

Koszt jednostkowy wizyty w poradni okulistycznej przyjęto na poziomie 79,05 zł.

#### 2.3.4.4. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu

Przyjęto, że kontrola przebiegu leczenia z zastosowaniem PPS ma miejsce w ramach wizyt ambulatoryjnych. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przyjęto na poziomie 108,16 zł. Jest to koszt zgodny z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [46].

W programach lekowych badania wchodzące w skład monitorowania rozlicza się w ramach ryczałtów rocznych [47, 48]. Aktualnie nie istnieje program lekowy, którego ryczałt roczny można byłoby przypisać leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z wykorzystaniem polisiarczanu pentozanu sodu [47]. W zakresie ryczałtu rocznego dla pakietu „Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiarczanem pentozanu sodu” – roczny koszt przyjęto na poziomie 173,66 zł (Tabela 11), obliczonej jako [REDACTED]

Zapisy projektu programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu wskazują, że w ramach kwalifikacji do programu lekowego należy przeprowadzić badanie cystoskopowe z hydrodystensją diagnostyczną, jednak dopuszczalne jest badanie archiwalne nie starsze niż 12 miesięcy [58]. W niniejszej analizie przyjęto, że cystoskopia zostanie przeprowadzona w ramach procesu diagnostycznego poprzedzającego ewentualną diagnozę IC, tj. będzie badaniem pozwalającym aby na wcześniejszych etapach diagnostyki różnicować pacjentów (wykluczenie pacjentów bez IC). Ewentualny koszt jednostkowy badania „Cystoskopia przezcewkowa” (kod produktu: 5.31.00.0000105; kod procedury 57.32; kod grupy Z105) można przyjąć na poziomie 232 zł [31]. Koszt ten został doliczony do kosztu kwalifikacji do programu lekowego, jako wariant w analizie wrażliwości.

Uwzględniono również świadczenie „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”. Przyjęto, że świadczenie to rozliczone zostanie jednokrotnie – w ramach kwalifikacji do programu lekowego.

**Tabela 11. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu.**

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa (od 1 stycznia 2021 roku)	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu <sup>1</sup>	108,16 pkt <sup>1</sup>	1 zł/pkt <sup>2</sup>	108,16 zł <sup>1</sup>
Nie dotyczy <sup>3</sup>	Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiarczanem pentozanu sodu – ryczałt roczny	Nie dotyczy (zostanie ustalone po decyzji o objęciu refundacją)	1 zł/pkt <sup>2</sup>	267,82 zł <sup>4</sup>
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 pkt <sup>1</sup>	1 zł/pkt <sup>2</sup>	108,16 zł <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [46].

<sup>2</sup> Przyjęto cenę punktu równą 1 zł/pkt [33].

<sup>3</sup> Zostanie ustalone po decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego elmiron.

<sup>4</sup> Roczny koszt przyjęto na poziomie sumy kosztów dwóch wizyt w poradni urologicznej (4 × 47,08 zł) oraz jednej wizyty w poradni okulistycznej (1 × 79,50 zł).

#### 2.3.4.5. Przeciętne wynagrodzenie miesięczne

Przyjęto, że przeciętne miesięczne wynagrodzenie wynosi 4 918,17 zł (dane GUS za 2019 rok [30]).

#### 2.3.5. Użyteczności

Jednostką oceny wyniku zdrowotnego jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.



W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z BPS przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja;
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności);
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom modelu przyjętym w analizie.

W procesie selekcji wyszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczonych najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE oraz polskie *Wytyczne HTA* [1]). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.2 (str. 58).

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu. W przeglądzie użyteczności na etapie analizy pełnych tekstów wykluczono dwie publikacje: *Cervigni 2017* [11], *Arlandis 2018* [25]. W publikacjach przedstawiono użyteczności w populacji chorych na IC/BPS jednak użyteczności nie odpowiadały stanom zdrowia wyróżnionym w niniejszej analizie ekonomicznej. W publikacji *Cervigni 2017* przedstawiono użyteczności (wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D; podano wartości *EQ-5D Index*) na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek) [11]. W pracy *Arlandis 2018* przedstawiono zależność pomiędzy użytecznościami w populacji chorych na IC/BPS (użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) i parametrami oceny objawów (nie podano konkretnych wartości użyteczności) [25].

Zweryfikowano również użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (3.1, str. 51). W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych nie upubliczniono wartości użyteczności (*SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]). Trzecia z odnalezionych analiz ekonomicznych wchodziła w skład badania *Cervigni 2017* [11] (użyteczności z tej publikacji omówiono krótko we wcześniejszym akapicie). W publikacjach *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] podano informację, że wykorzystano użyteczności pochodzące z nieopublikowanych wyników badania ankietowego przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. W wykorzystanych wynikach badania ankietowego wartości użyteczności były uzależnione od oceny symptomów w skali ICSI (*O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index*). W analizach ekonomicznych *SMC 2019* oraz *NICE 2019* uwzględniono rzeczoną zależność pomiędzy użytecznością i liczbą punktów według oceny ICSI z badania ankietowego, przy czym uwzględniono jednocześnie zależność pomiędzy liczbą punktów według oceny ICSI i odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie (jako głównym kryterium oceny skuteczności), przyjmując, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie ocena symptomów w skali ICSI zmniejszyła się o 5,85 punktów, natomiast u pacjentów bez odpowiedzi zmniejszyła się o 1,11 punktu (przytoczone wartości są medianami; uwzględniono również wartości alternatywne – średnie – odpowiednio, 6,33 i 0,76; wartości pochodzą z przyjętego rozkładu normalnego dla ICSI w oparciu o dane z badania *Sant 2003*; wartości podane na stronie 216. w *NICE 2019* [13]). W ramach relacji pomiędzy GRA oraz ICSI przyjęto, że pacjenci, u których ICSI zmieniła

się o -4,1 lub więcej zaliczani są do pacjentów bez odpowiedzi, natomiast pacjenci, u których ICSI zmieniła się o mniej niż -4,1 zaliczani są do pacjentów z odpowiedzią na leczenie; jednak założenie to zostało wskazane jako mało prawdopodobne [13].

Dodatkowo, w publikacji *NICE 2019* podano informację, że w analizie wrażliwości przyjęto wartości użyteczności z publikacji *Cervigni 2017* [11] – przyjęto wartości użyteczności: 0,25 w stanie początkowym modelu (przed oceną odpowiedzi na leczenie) i w staniu odpowiadającym brakowi odpowiedzi na leczenie oraz 0,65 w stanie modelu odpowiadającym odpowiedzi na leczenie [15]. Jednak w publikacji *Cervigni 2017* wartość 0,65 jest średnią wartością użyteczności po 3 miesiącach terapii i w sytuacji, gdy nie u wszystkich pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie, wartość 0,65 nie odpowiada stanowi odpowiedzi na leczenie.

Odnaleziono również użyteczności w publikacji *Hakimi 2017* [28]. Wartości zostały wyznaczone z wykorzystaniem metody SF-6D, w populacjach osób z bólem pęcherza oraz bez bólu pęcherza. Pacjenci włączeni do badania *Hakimi 2017*, jako mający ból pęcherza, niekoniecznie spełniają ściśle kryteria rozpoznania IC/BPS. W publikacji *Hakimi 2017* wpływ IC/BPS na jakość życia jest najprawdopodobniej niedoszacowany, gdyż populacja objęła również pacjentów z objawami lżejszymi niż objawy kwalifikujące do rozpoznania IC/BPS (np. niemal 15% pacjentów raportowała, że ból występuje 3 razy na miesiąc lub rzadziej). Wobec powyższego uznano, że użyteczności z publikacji *Hakimi 2017* nie odpowiadałyby charakterystyce populacji ujętej w niniejszej analizie ekonomicznej.

Wobec powyższego najwłaściwszym rozwiązaniem kwestii użyteczności jest wykorzystanie danych z publikacji *Cervigni 2017*, gdyż jest to jedyna publikacja, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS. W publikacji *Cervigni 2017* nie podano użyteczności z rozróżnieniem na pacjentów z odpowiedzią na leczenie i bez odpowiedzi na leczenie, wobec czego wykorzystana została zależność pomiędzy użytecznością i oceną objawów w skali ICSI. W modelu wykorzystana została również zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI oraz odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Stanom modelu nie zostały zatem przypisane konkretne wartości użyteczności, lecz modelowanie użyteczności było przeprowadzone równolegle: tj. użyteczność średnia w populacji chorych w kolejnych cyklach modelu zmieniała się wraz ze zmianą średniej liczby punktów według ICSI, która zmieniała się zgodnie z malejącym odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Zastosowanie powyższej metodologii pozwoliło uniknąć, poczynionego w analizie ekonomicznej ocenionej przez NICE, i poddanego w wątpliwość przez ERG, założenia, że odpowiedź na leczenie ściśle wiąże się z osiągnięciem punktacji według ICSI w ściśle zdefiniowanym przedziale punktacji według ICSI. W niniejszej analizie przyjęto, że średnia liczba punktów według ICSI koresponduje z odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie, bez względu na to czy liczba punktów dla poszczególnych pacjentów zmieniała się np. o 1 punkt czy o 5 punktów. Przyjęta metodologia pozwala również uniknąć innego założenia, do którego ERG zgłosiło zastrzeżenia, mianowicie założenia o rozkładzie normalnym oceny według ICSI, z którego to rozkładu normalnego możliwe było oszacowanie odsetków pacjentów ze zmianami w punktacji ICSI.

Zależność pomiędzy GRA oraz ICSI wyznaczono z wykorzystaniem regresji liniowej i danych z badania *Sant 2003* [17] – zobacz Tabela 12. Zdecydowano o wykorzystaniu danych z publikacji *Sant 2003*, jako zawierającej największą liczbę danych (8 pomiarów; zobacz Tabela 12). Przyjęto, że brak zmiany średniej liczby punktów według ICSI oznacza brak skuteczności terapii.

**Tabela 12. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy GRA oraz ICSI**

Zastosowane leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (GRA) <sup>0</sup>	Redukcja średniej liczby punktów według ICSI <sup>0</sup>	Komentarz
PPS	0,34	2,6 <sup>1</sup>	<i>Sant 2003</i> [17]; główne porównanie (vs placebo)



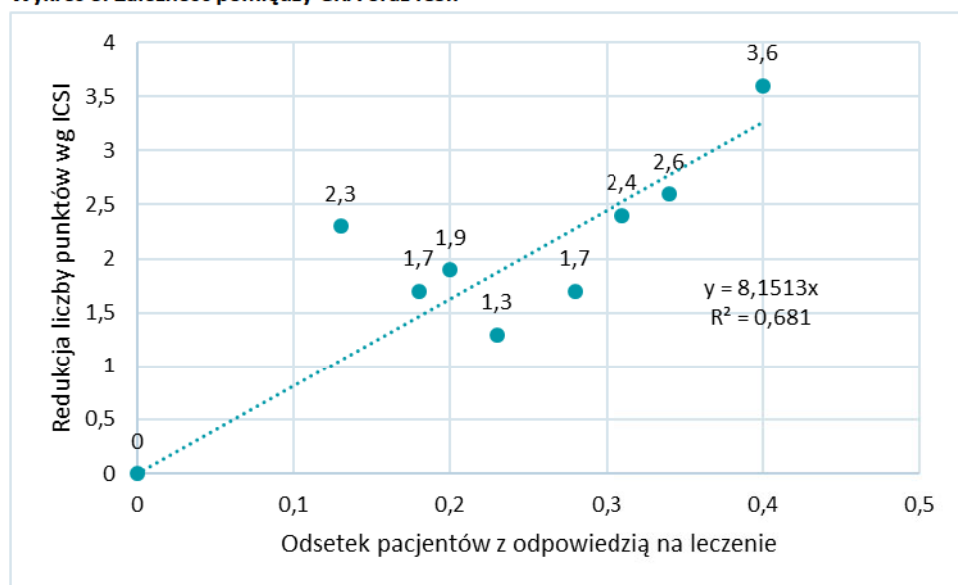
Zastosowane leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (GRA) <sup>0</sup>	Redukcja średniej liczby punktów według ICSI <sup>0</sup>	Komentarz
PPS	0,28	1,7	Sant 2003 [17]; odrębne ramię badania
Placebo	0,18	1,7 <sup>1</sup>	Sant 2003 [17]; główne porównanie (vs PPS)
Placebo	0,13	2,3	Sant 2003 [17]; odrębne ramię badania
Hydroksyzyna	0,31	2,4	Sant 2003 [17]; główne porównanie (vs placebo)
Hydroksyzyna	0,23	1,3	Sant 2003 [17]; odrębne ramię badania
Placebo	0,2	1,9	Sant 2003 [17]; główne porównanie (vs hydroksyzyna)
Kombinacja terapii (PPS + hydroksyzyna)	0,4	3,6	Sant 2003 [17]; odrębne ramię badania
Założenie własne	0	0	Na potrzeby analizy regresji przyjęto, że brak zmiany średniej liczby punktów według ICSI oznacza brak skuteczności terapii

<sup>0</sup> zmiana po 24 tygodniach.

<sup>1</sup> Zmiana uwzględniona w analizie

Wykres 3 przedstawia zależność pomiędzy GRA oraz ICSI wraz wyznaczoną regresją liniową. Regresję liniową przeprowadzono wykorzystując dodatek do Excela „Data Analysis”. Szczegółowe wyniki regresji liniowej przedstawiono w załączniku (Tabela 26, str. 59).

**Wykres 3. Zależność pomiędzy GRA oraz ICSI.**



Wyznaczono następującą zależność pomiędzy GRA oraz ICSI: wzrost odsetka pacjentów z GRA o 10% powoduje redukcję średniej liczby punktów według skali ICSI o 0,81513 punktów.



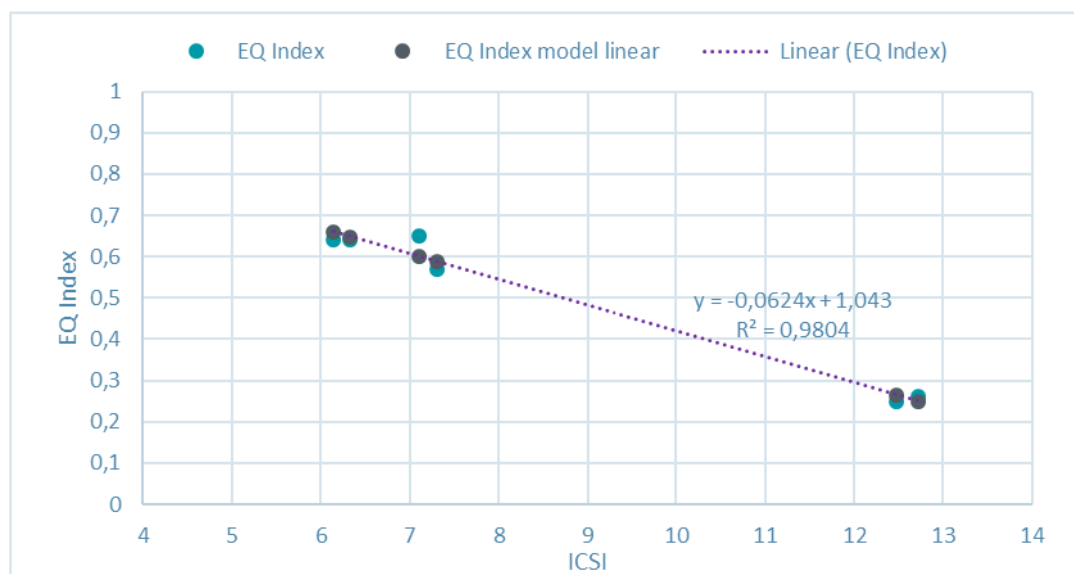
Następnie wyznaczono zależność pomiędzy ICSI oraz wartością użyteczności. Zależność tę wyznaczono z wykorzystaniem regresji liniowej dla modelu liniowego, opierając się na danych z badania *Cervigni 2017* [11] – zobacz Tabela 13.

**Tabela 13. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy GRA oraz ICSI**

Zastosowane leczenie	Średnia liczby punktów według ICSI	Użyteczność (EQ Index)	Komentarz
HA/CS	12,47	0,25	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość wyjściowa
HA/CS	6,14	0,64	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 3 miesiącach leczenia
HA/CS	6,33	0,64	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 6 miesiącach leczenia
DMSO	12,72	0,26	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość wyjściowa
DMSO	7,11	0,65	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 3 miesiącach leczenia
DMSO	7,3	0,57	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 6 miesiącach leczenia

Wykres 4 przedstawia zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności wraz z wyznaczonym trendem liniowym (za pomocą regresji liniowej). Regresję liniową przeprowadzono wykorzystując dodatek do Excela „Data Analysis”. Szczegółowe wyniki regresji liniowej przedstawiono w załączniku (Tabela 27, str. 60).

**Wykres 4. Zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności.**



Według modelu liniowego średnia użyteczność w grupie pacjentów liczona jest ze wzoru:  $-0,0624 \times \text{średnia liczba punktów w skali ICSI} + 1,043$ .

Tabela 14 przedstawia zestawienie użyteczności oszacowanych dla poszczególnych cykli modelu (użyteczności niezdyktowane). Wartości obliczone zostały zgodnie z opisanymi powyżej modelami regresji.

**Tabela 14. Zestawienie oszacowań użyteczności dla poszczególnych cykli modelu (użyteczności niezdyskontowane)**

Miesiące (w modelu)	PPS				BSC			
	Odsetek pacjentów z GRA <sup>1</sup>	ICSI	ICSI z korektą do połowy cyklu	Użyteczność <sup>11</sup>	Odsetek pacjentów z GRA <sup>2</sup>	ICSI	ICSI z korektą do połowy cyklu	Użyteczność <sup>11</sup>
0-3	0,160	14,30 <sup>3</sup>	13,65 <sup>6</sup>	0,192	0,00	14,30 <sup>3</sup>	13,88 <sup>6</sup>	0,177
3-6	0,334	13,00 <sup>4</sup>	11,57 <sup>7</sup>	0,321	0,00	13,45 <sup>4</sup>	13,03 <sup>9</sup>	0,231
6-12	0,369	11,70 <sup>5</sup>	11,30 <sup>7</sup>	0,338	0,00	12,60 <sup>5</sup>	13,45 <sup>10</sup>	0,204
12-18	0,291	-	11,93 <sup>7</sup>	0,299	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
18-24	0,208	-	12,60 <sup>7</sup>	0,257	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
24-30	0,164	-	12,96 <sup>7</sup>	0,234	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
30-36	0,142	-	13,14 <sup>7</sup>	0,223	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
36-42	0,138	-	13,17 <sup>7</sup>	0,221	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
42-48	0,128	-	13,26 <sup>7</sup>	0,216	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
48-54	0,110	-	13,40 <sup>7</sup>	0,207	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151
54-60	0,096	-	13,52 <sup>7</sup>	0,200	0,00	14,30 <sup>8</sup>	14,30 <sup>8</sup>	0,151

<sup>1</sup> Zgodnie z wynikami badań klinicznych (zobacz Tabela 4, str. 20).

<sup>2</sup> Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego przyjęto brak skuteczności ocenionej w ramach GRA dla komparatora.

<sup>3</sup> W oparciu o wartość wyjściową dla PPS z badania Sant 2003 [17].

<sup>4</sup> Średnia z wartości wyjściowej i wartości dla okresu 6-12.

<sup>5</sup> Ocena po 24 tygodniach dla porównania PPS vs BSC: -2,6 dla PPS i -1,7 dla BSC; w oparciu o badanie Sant 2003 [17].

<sup>6</sup> Średnia arytmetyczna z wartości dla przedziałów 0-3 i 3-6.

<sup>7</sup> Zgodnie z zależnością pomiędzy GRA oraz ICSI (zobacz Wykres 4, str. 32).

<sup>8</sup> Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego przyjęto brak skuteczności ocenionej w ramach GRA dla komparatora. Jednak przy szacowaniu użyteczności uwzględniono zmianę ocenioną poprzez parametr ICSI (co jest założeniem konserwatywnym, na korzyść komparatora). Przyjęto, że zmiana w ocenie objawów choroby nie utrzyma się i powróci do stanu wyjściowego (w pracy angielskiej przedstawiono opinię eksperta klinicznego, według której ewentualna odpowiedź na leczenie przy BSC nie utrzyma się dłużej niż 3 miesiące [15]).

<sup>9</sup> Średnia z wartości ICSI dla okresów 3-6 i 6-12.

<sup>10</sup> Średnia z wartości ICSI dla okresów 6-12 i 12-18.

<sup>11</sup> Zgodnie z zależnością pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności (zobacz Wykres 4, str. 32).

## 2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego

produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 zł [5].

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **147 024 zł/QALY** (3 x 49 008 zł) [6].



## **2.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu**

Tabela 15 (str. 36) zawiera zestawienie parametrów wejściowych do modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 15. Zestawienie parametrów modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości			Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	
<i>Parametry kliniczne</i>					
Skuteczność PPS	Tabela 4 (str. 20)	Zgodnie z przyjętym zakresem.		Rozkład beta o parametrach: wartość średnia z analizy podstawowej; SE w oparciu o zakres przyjęty w deterministycznej analizie wrażliwości.	W oparciu o wyniki metaanalizy badań RCT [9] oraz badania prospektywnego o długim horyzoncie obserwacji ( <i>Hanno 1997</i> [21]). W analizie wrażliwości przyjęto zakres $\pm 25\%$ , czyli zakres pokrywający się z przedziałem ufności dla wyników meta-analizy odpowiedzi na leczenie (w ocenie badacza) po 3. miesiącu: 31,9%; 95% CI 24,0%-40,3%.
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Tabela 6 (str. 22)	- Zgodnie z przyjętym zakresem. - Wariant dodatkowy (reedukacja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg <i>Hanno 1997</i> )		Rozkład beta o parametrach: wartość średnia z analizy podstawowej; SE w oparciu o zakres przyjęty w deterministycznej analizie wrażliwości.	W oparciu o wyniki badania prospektywnego o długim horyzoncie obserwacji <i>Hanno 1997</i> [21] oraz analizę ekonomiczną <i>NICE 2019</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto zakres $\pm 25\%$ , odpowiadający zakresowi przyjętemu dla skuteczności; przyjęto arbitralnie zakres $\pm 25\%$ aby zbadać wpływ dużych zmian skuteczności na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]). Wariant dodatkowy uwzględnia sytuację, gdy w miesiącach miesiące 12-60 redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg <i>Hanno 1997</i> .
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>					
Użyteczności	Tabela 14 (str. 33)	- Zgodnie z przyjętym zakresem. - model liniowy zależności pomiędzy ICSI i EQ-index.		Rozkład normalny o parametrach: wartość średnia parametru z analizy podstawowej; SE wyznaczone z analizy regresji (zobacz 3.3, str. 59).	Nie odnaleziono użyteczności w ramach przeprowadzonego przeglądu, wobec czego użyteczność wyznaczono z zależności pomiędzy GRA i ICSI ( <i>Sant 2003</i> [17]) oraz ICSI i EQ-index ( <i>Cervigni 2017</i> [11]). W deterministycznej analizie wrażliwości przyjęto szeroki zakres $\pm 25\%$ ; przyjęto arbitralnie zakres $\pm 25\%$ aby zbadać wpływ dużych zmian użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]). W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa parametrów modeli opisujących zależność pomiędzy GRA i ICSI oraz ICSI i EQ-index (Tabela 26, str. 59, Tabela 27, str. 60).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości			Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	
<i>Parametry kosztowe</i>					
Produkt leczniczy elmiron	Tabela 8 (str. 26)	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość ustalona urzędowo
Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej	47,08 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość stała. Dane NFZ [31, 32, 33].
Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna	79,50 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość stała. Wizyta w poradni okulistycznej. Dane NFZ [31, 32, 33].
Przeciętne wynagrodzenie miesięczne	4 918,17 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość stała. Dane GUS za 2019 rok [30].
Program lekowy leczenia PPS	267,82 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość stała. Dane NFZ [31, 32, 33; 46, 58].
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym	338,00 zł	Dodany koszt cystoskopii 232,00 zł	Nie wprowadzono		Wartość stała. Dane NFZ [31, 32, 33; 46, 58].
<i>Zużycie zasobów</i>					
Produkt leczniczy elmiron	3 x 100 mg /dzień	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono		Wartość stała [7].
Wizyty w poradni urologicznej	PPS: ██████████ BSC: 1 wizyta/rok	Zgodnie z przyjętym zakresem.	Rozkład Gamma o parametrach: wartość średnia z analizy podstawowej; SE w oparciu o zakres przyjęty w deterministycznej analizie wrażliwości.	Częstotliwość roczna wizyt: ██████████ 1 w przypadku BSC. W analizie wrażliwości przyjęto zakres ██████████ aby zbadać wpływ dużych zmian częstotliwości na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]).	
Wizyty w poradniach innych niż urologiczna	PPS: ██████████ BSC: 0 wizyt/rok	Zgodnie z przyjętym zakresem.	Rozkład Gamma o parametrach: wartość średnia z analizy podstawowej; SE w oparciu o zakres przyjęty w deterministycznej analizie wrażliwości.	Stać częstotliwość roczna wizyt: ██████████ [7], 0 w przypadku BSC. W analizie wrażliwości przyjęto zakres ██████████ aby zbadać wpływ dużych zmian częstotliwości na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]).	



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości			Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	
<i>Pozostałe parametry</i>					
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	- koszty 0% - efekty 0% - koszty i efekty 0%	Efekty 5%	Nie wprowadzono	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [3] oraz z <i>Wytycznymi HTA</i> [1].
Horyzont	5 lat	4 lata	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Długość horyzontu wybrano w oparciu o dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PPS. Horyzont jest odpowiednio długi aby uwzględnić istotne różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w świetle dostępnych. W analizie wrażliwości przyjęto horyzont wynoszący 4 lata, jako wariant pozwalający zbadać wpływ krótszego horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]).
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie wprowadzono	Wartość ustalona urzędowo.

## 2.6. Wyniki analizy ekonomicznej

### 2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Tabela 16 przedstawia wyniki zdrowotne oraz koszty wynikające ze stosowania porównywanych technologii zdrowotnych. Konsekwencje zdrowotne oraz koszty przedstawiono w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta dla 5-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu (uwzględniają dyskontowanie).

**Tabela 16. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania PPS vs BSC**

Kategoria wyniku	PPS	BSC	Różnica
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>			
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	1,154	0,795	0,395
Liczba miesięcy terapii PPS (średnia)	█	-	-
<b>Koszty z perspektywy NFZ [PLN]</b>			
<b>Koszty całkowite</b>	█	█	41 738 zł
Koszt produktu leczniczego elmiron	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█
w tym koszt oceny skuteczności terapii PPS	█	█	█
<b>Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)</b>			
<b>Koszty pośrednie</b>	█	█	-5 743 zł
<i>Koszty całkowite (perspektywa NFZ+pacjent + perspektywa społeczna)</i>			
<b>Koszty całkowite</b>	█	█	35 995 zł

Stosowanie produktu leczniczego elmiron pozwala na poprawę wyników zdrowotnych o 0,395 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w 5-letnim horyzoncie (1,154 przy stosowaniu PPS vs 0,795 przy BSC).

Łączne 5-letnie koszty wynikające ze stosowania produktu leczniczego elmiron oszacowano na █. Koszty 5-letnie BSC oszacowano na █.

Poprawa wyników zdrowotnych wynikająca z zastosowania produktu leczniczego elmiron skutkuje obniżeniem kosztów pośrednich, uwzględniających utraconą produktywność. Koszty pośrednie zmniejszyły się o 5,7 tys. zł, █.

### 2.6.2. Analiza podstawowa

Tabela 17 przedstawia wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) i z perspektywy społecznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 5-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

**Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PPS vs BSC; perspektywy NFZ, NFZ+pacjent i społeczna**

Kategoria wyniku	PPS	BSC	Różnica	ICUR
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Koszt leczenia [PLN]			41 738 zł	<b>105 620 zł/QALY</b>
Efekt [QALY]	1,154 QALY	0,759 QALY	0,395 QALY	
<b>Analiza dodatkowa: perspektywa społeczna</b>				
Koszt leczenia [PLN]			35 995 zł	<b>91 087 zł/QALY</b>
Efekt [QALY]	1,154 QALY	0,759 QALY	0,395 QALY	
<b>Próg opłacalności</b>				
Próg opłacalności (3 × PKB <i>per capita</i> )				<b>147 024 zł/QALY</b>

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 105 620 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progu opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY.

Z perspektywy społecznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 91 087 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progu opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY.

Powyższe wyniki oznaczają, że produkt leczniczy elmiron jest kosztowo efektywną technologią medyczną.

### 2.6.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

#### 2.6.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

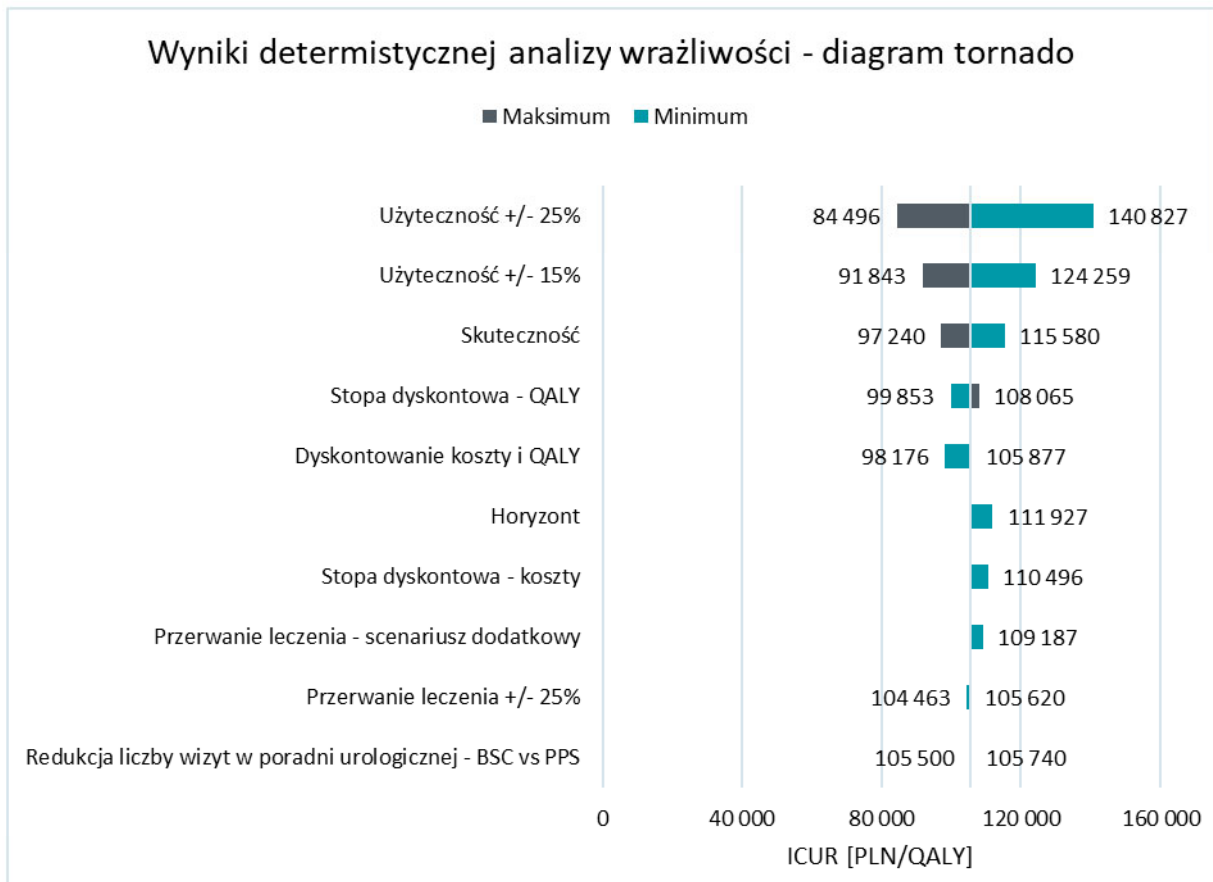
W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 2.5 (str. 35).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron została potwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

Wykres 5 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wyniki przedstawiono w formie diagramu tornado, prezentując wyniki dla 10 parametrów w największym stopniu wpływającym na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).



Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – diagram tornado; perspektywa NFZ



W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron wyniosła [redacted]. W deterministycznej analizie wrażliwości cena progowa zawierała się w zakresie [redacted].

Poniższa tabela (Tabela 18) przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

**Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC; perspektywa NFZ**

Wariant analizy	Wartość parametru w deterministycznej analizie wrażliwości	Koszt PPS	QALY PPS	Koszt BSC	QALY BSC	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Analiza podstawowa	-	████████	1,154	████████	0,759	41 738,13 zł	0,395	105 620 zł	████████
Skuteczność	Minimum	████████	1,120	████████	0,759	41 738,13 zł	0,361	115 580 zł	████████
Skuteczność	Maksimum	████████	1,188	████████	0,759	41 738,13 zł	0,429	97 240 zł	████████
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie	█	████████	1,154	████████	0,759	41 690,74 zł	0,395	105 500 zł	████████
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie	█	████████	1,154	████████	0,759	41 785,51 zł	0,395	105 740 zł	████████
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie	█	████████	1,154	████████	0,759	41 711,45 zł	0,395	105 552 zł	████████
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie	█	████████	1,154	████████	0,759	41 764,80 zł	0,395	105 687 zł	████████
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej – BSC vs PPS	█	████████	1,154	████████	0,759	41 690,74 zł	0,395	105 500 zł	████████
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej – BSC vs PPS	█	████████	1,154	████████	0,759	41 785,51 zł	0,395	105 740 zł	████████
Przerwanie leczenia	Minimum	████████	1,078	████████	0,759	31 388,10 zł	0,320	98 176 zł	████████
Przerwanie leczenia	Maksimum	████████	1,229	████████	0,759	49 829,55 zł	0,471	105 877 zł	████████
Użyteczności	0,75	████████	0,865	████████	0,569	41 738,13 zł	0,296	140 827 zł	████████
Użyteczności	1,25	████████	1,442	████████	0,948	41 738,13 zł	0,494	84 496 zł	████████
Stopa dyskontowa – koszty	0	████████	1,154	████████	0,759	43 665,18 zł	0,395	110 496 zł	████████
Stopa dyskontowa – wyniki zdrowotne	0	████████	1,226	████████	0,808	41 738,13 zł	0,418	99 853 zł	████████

Wariant analizy	Wartość parametru w deterministycznej analizie wrażliwości	Koszt PPS	QALY PPS	Koszt BSC	QALY BSC	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Stopa dyskontowa – wyniki zdrowotne	0,05	████████	1,126	████████	0,739	41 738,13 zł	0,386	108 065 zł	████████
Stopa dyskontowa – koszty i wyniki zdrowotne	0	████████	1,226	████████	0,808	43 665,18 zł	0,418	104 463 zł	████████
Horyzont	4 lata	████████	0,977	████████	0,627	39 126,08 zł	0,350	111 927 zł	████████
Przerwanie leczenia	Wariant dodatkowy	████████	1,017	████████	0,759	28 167,80 zł	0,258	109 187 zł	████████
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Wariant dodatkowy	████████	1,154	████████	0,759	41 970,13 zł	0,395	106 207 zł	████████



### 2.6.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Szczegóły przyjętych założeń dotyczących rozkładów prawdopodobieństwa przedstawiono w rozdziale 2.5 (str. 35).

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1000 symulacji przebiegu choroby. Tabela 19 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC z perspektywy NFZ.

**Tabela 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC; perspektywa NFZ**

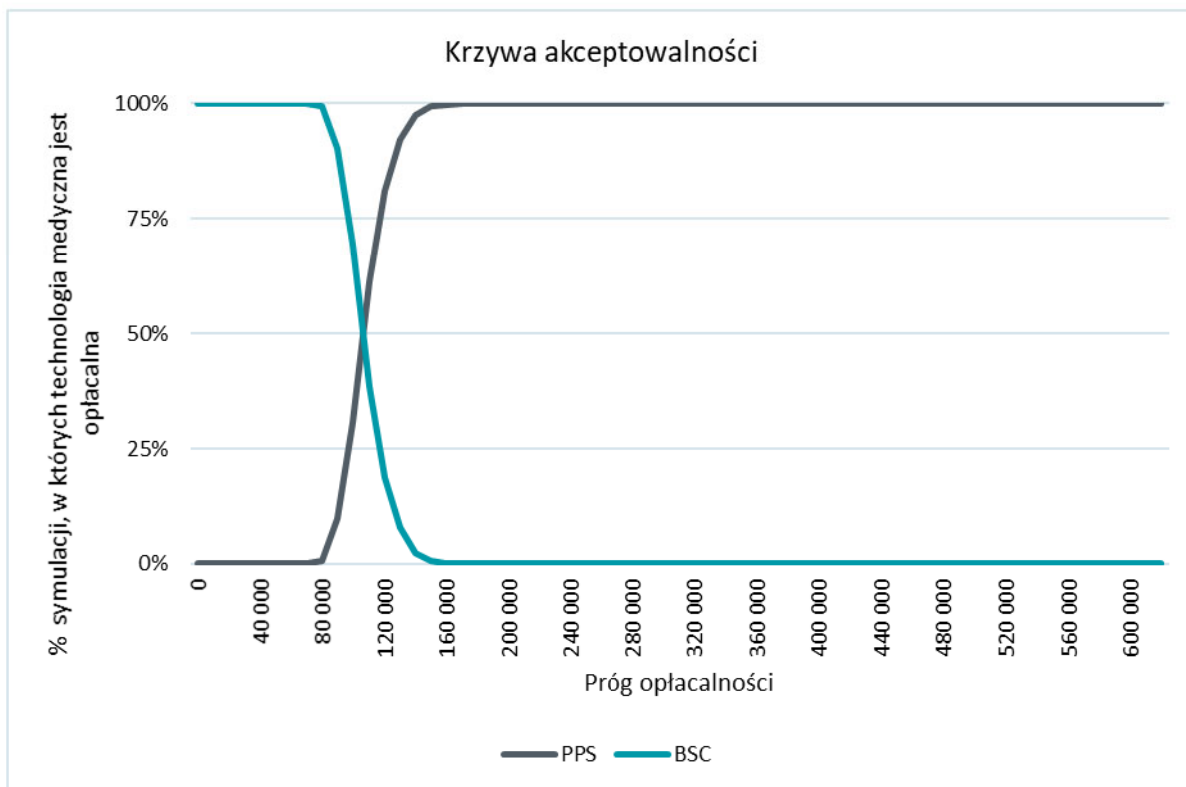
Kategoria wyniku	PPS	BSC	ICUR
Prawdopodobieństwo opłacalności PPS			
Prawdopodobieństwo opłacalności	99,1%	0,9%	
Próg opłacalności			147 024 zł/QALY
Wyniki szczegółowe probabilistycznej analizy wrażliwości			
Średnie koszty	■	■	
Koszty: minimum <sup>1</sup>	■	■	
Koszty: maksimum <sup>2</sup>	■	■	
Średnie QALY	1,17 QALY	0,78 QALY	
QALY: minimum <sup>1</sup>	0,56 QALY	0,11 QALY	
QALY: maksimum <sup>2</sup>	1,79 QALY	1,43 QALY	
ICUR			105 661 zł/QALY

<sup>1</sup> Percentyl 2,5% spośród 1 000 symulacji.

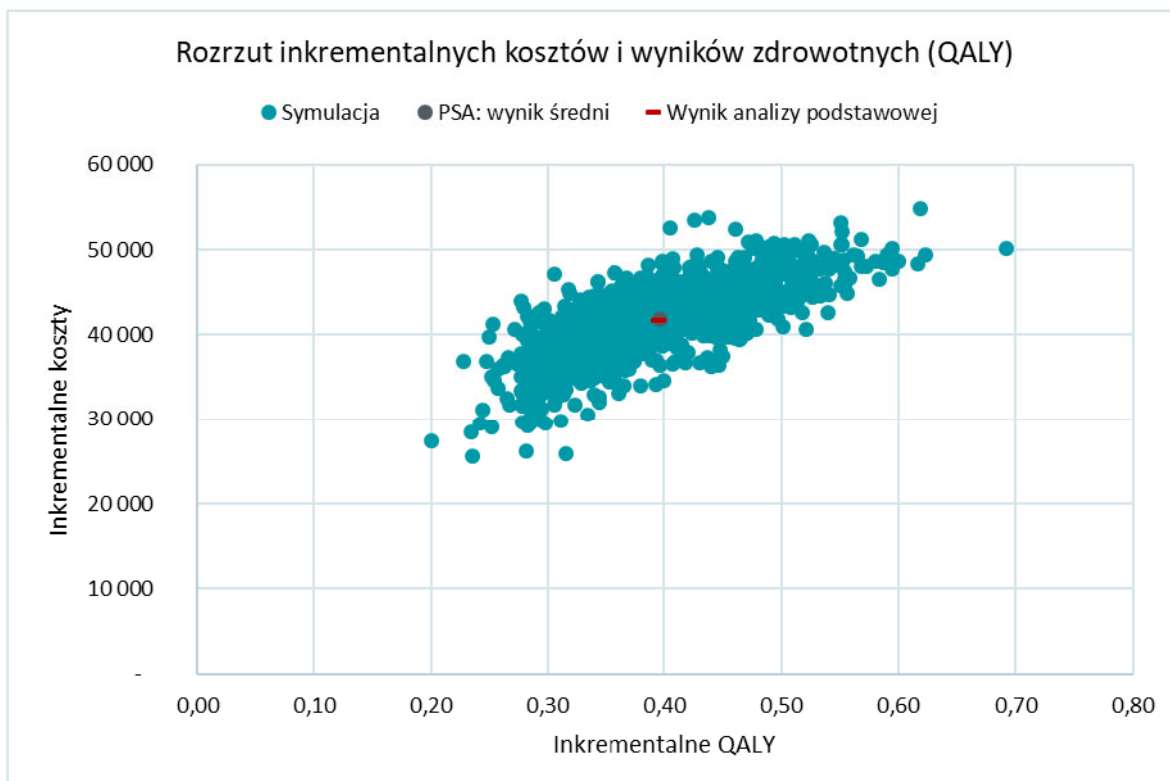
<sup>2</sup> Percentyl 97,5% spośród 1 000 symulacji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że PPS jest opłacalny z prawdopodobieństwem 99,1%. Wykres 6 i Wykres 7 przedstawiają szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – krzywa akceptowalności; perspektywa NFZ.



Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); perspektywa NFZ.



## 2.7. Ograniczenia i dyskusja

### 2.7.1. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy wraz z przedyskutowaniem ich potencjalnego wpływu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo PPS

Uwzględniona została ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez badacza, jako ocena odpowiadająca realnej praktyce klinicznej, gdy o kontynuacji terapii może decydować lekarz specjalista. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w ocenie badacza) zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [9]. Ocena została przeprowadzona po 3 miesiącach terapii.

Zapisy charakterystyki produktu leczniczego elmiron wskazują, że „*Reakcję na leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie.*” [7] Wobec powyższego uwzględniono dodatkowe dane pozwalające wyznaczyć odsetek pacjentów z odpowiedzią po 6 miesiącach terapii. Jak wykazano w badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [21, 22, 23, 24]. Spośród publikacji opisujących skuteczność w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące wybrano publikację *Hanno 1997*, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono zdecydowaną największą liczbę chorych (2 809 pacjentów), wyniki przedstawiono z największym stopniem szczegółowości, a horyzont czasowy był znacząco długi (powyżej 60 miesięcy) [21].

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji odsetka pacjentów z odpowiedzią o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (produkt leczniczy elmiron pozostawał technologią medyczną kosztowo efektywną).

#### Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Modelowanie wymagało uwzględnienia danych uzyskanych w długim horyzoncie obserwacji. W randomizowanych badaniach klinicznych nie oceniono prawdopodobieństwa przerwania terapii w długim horyzoncie czasu [17, 18, 19, 20]. Jednak dostępne są wyniki innych badań oceniających stosowanie PPS [21, 23, 24]. Spośród publikacji opisujących prawdopodobieństwo przerwania terapii w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące wybrano publikację *Hanno 1997*, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono największą liczbę chorych (2 809 pacjentów), wyniki przedstawiono z największym stopniem szczegółowości, a horyzont czasowy był wystarczająco długi (powyżej 60 miesięcy) w porównaniu z horyzontem czasowym niniejszej analizy ekonomicznej (5 lat) [21]. Należy mieć na uwadze, że w każdej z rozważanych publikacji odsetek dyskontynuacji może być zawyżony w stosunku do scenariusza refundacji PPS, gdyż część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku [21, 23, 24]. Duże odsetki pacjentów przerywających w pierwszych miesiącach terapię z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane nie odpowiadają zapisom charakterystyki produktu leczniczego elmiron, według której „*Reakcję na leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy przerwać*” [7]. Wobec powyższego korzystanie jedynie z badań długookresowych dostarczyłoby danych niezgodnych z przewidywaną praktyką kliniczną w zakresie monitorowania efektów terapii. Optymalnym rozwiązaniem było:

- dla pierwszych 6 miesięcy terapii uwzględnienie odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- uwzględnienie skuteczności PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii;



- dla dalszych miesięcy uwzględnienie prognozowanego trendu w odsetku pacjentów kontynuujących terapię.

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęto z publikacji *Hanno 1997*: leczenie przerwało 10,6% (297 spośród 2 809 pacjentów) w miesiącach 0-3 oraz 1,4% (40 spośród 2 809 pacjentów) w miesiącach 3-6 [21]. Wykorzystano dane z publikacji *Hanno 1997*, gdyż dane te cechowały się największą szczegółowością; rozróżnienie na początkowe okresy 0-3 i 3-6 miesięcy pozwoliło najbardziej precyzyjnie oszacować przebieg terapii w pierwszych miesiącach terapii

Przyjęto, że w 60. miesiącu odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%. Odsetek ten przyjęto z analizy angielskiej, w której to analizie zespół ERG weryfikujący jakość analizy uznał, że w 5. roku prognozowany odsetek pacjentów kontynuujących może kształtować się na poziomie 9% (strona 361. [13]); prognozę oparto na modelowaniu z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [13, 21]. Zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię PPS w miesiącach 12-60 przyjęto analogicznie do stopnia zmniejszania według *Hanno 1997* [21], osiągając w 60 miesiącu odsetek kontynuujących równy 9%. W wariancie dodatkowym przyjęto, że w miesiącach 12-60 zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię w modelu będzie numerycznie identyczne ze zmniejszaniem się odsetka w miesiącach 12-60 z publikacji *Hanno 1997*.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji odsetka pacjentów kontynuujących terapię o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (produkt leczniczy elmiron pozostawał technologią medyczną kosztowo efektywną).

### **Użyteczności**

W literaturze jest bardzo mało danych przedstawiających użyteczności u chorych na BPS. W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z BPS przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności. Nie odnaleziono użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu. W przeglądzie użyteczności na etapie analizy pełnych tekstów wykluczono dwie publikacje: *Cervigni 2017* [11], *Arlandis 2018* [25]. W publikacjach przedstawiono użyteczności w populacji chorych na IC/BPS jednak użyteczności nie odpowiadały stanom zdrowia wyróżnionym w niniejszej analizie ekonomicznej. W publikacji *Cervigni 2017* przedstawiono użyteczności (wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D; podano wartości *EQ-5D Index*) na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek) [11]. W pracy *Arlandis 2018* przedstawiono zależność pomiędzy użytecznościami w populacji chorych na IC/BPS (użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) i parametrami oceny objawów (nie podano konkretnych wartości użyteczności) [25].

Zweryfikowano również użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (3.1, str. 51). W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych nie upubliczniono wartości użyteczności (*SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]). Trzecia z odnalezionych analiz ekonomicznych wchodziła w skład badania *Cervigni 2017* [11]. W publikacjach *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] podano informację, że wykorzystano użyteczności pochodzące z nieopublikowanych wyników badania ankietowego przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. W wykorzystanych wynikach badania ankietowego wartości użyteczności były uzależnione od oceny symptomów w skali ICSI (*O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index*). W analizach ekonomicznych *SMC 2019* oraz *NICE 2019* uwzględniono rzezoną zależność pomiędzy użytecznością i liczbą punktów według oceny ICSI z badania ankietowego, przy czym uwzględniono jednocześnie zależność pomiędzy liczbą punktów według oceny ICSI i odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie (jako głównym kryterium oceny skuteczności).

Wobec powyższego w niniejszej analizie zdecydowano o wykorzystaniu danych z publikacji *Cervigni 2017*, gdyż jest to jedyna publikacja, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS. W publikacji *Cervigni 2017* nie podano użyteczności z rozróżnieniem na pacjentów z odpowiedzią

na leczenie i bez odpowiedzi na leczenie, wobec czego wykorzystana została zależność pomiędzy użytecznością i oceną objawów w skali ICSI. W modelu wykorzystana została również zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI oraz odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Stanom modelu nie zostały zatem przypisane konkretne wartości użyteczności, lecz modelowanie użyteczności było przeprowadzone równolegle: tj. użyteczność średnia w populacji chorych w kolejnych cyklach modelu zmieniała się wraz ze zmianą średniej liczby punktów według ICSI, która zmieniała się zgodnie z malejącym odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Zastosowanie powyższej metodologii pozwoliło uniknąć, poczynionego w analizie ekonomicznej ocenionej przez NICE, i poddanego w wątpliwość, założenia, że odpowiedź na leczenie ściśle wiąże się z osiągnięciem punktacji według ICSI w ściśle zdefiniowanym przedziale punktacji według ICSI. W niniejszej analizie przyjęto, że średnia liczba punktów według ICSI koresponduje z odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie, bez względu na to czy liczba punktów dla poszczególnych pacjentów zmieniła się np. o 1 punkt czy o 5 punktów. Przyjęta metodologia pozwala również uniknąć innego założenia, do którego NICE zgłosiło zastrzeżenia, mianowicie założenia o rozkładzie normalnym oceny według ICSI, z którego to rozkładu normalnego możliwe było oszacowanie odsetków pacjentów ze zmianami w punktacji ICSI.

Jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości użyteczności mają duży wpływ na wyniki. Zmodyfikowanie wartości użyteczności o -25% i +25% w stosunku do wartości z analizy podstawowej prowadziło do wniosków analogicznych do analizy podstawowej – produkt leczniczy *elmiron* pozostawał technologią medyczną kosztowo efektywną.

### **Perspektywa analizy**

Objawy zespołu bolesnego pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego [28]. Wobec powyższego – zgodnie z *Wytycznymi HTA* – zasadne było przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej [1]. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, obejmujące koszty utraconej produktywności. Analizę z perspektywy społecznej przeprowadzono, jako drugą analizę dodatkową

W świetle *Wymagań minimalnych* [3] oraz *Wytycznych HTA* [1] obligatoryjne jest przeprowadzenie analizy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Perspektywy NFZ i pacjenta nie uwzględniają zatem kosztów społecznych, które u w populacji chorych na BPS stanowią bardzo kluczowy aspekt socjoekonomiczny. Wobec powyższego wydaje się zasadne aby wyniki z perspektywy społecznej stanowiły integralną część interpretacji wyników całej analizy.

### **2.7.2. Dyskusja**

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego *elmiron* (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Analizę przeprowadzono w ramach dwukrotnej symulacji przebiegu choroby u jednego „uśrednionego” chorego na BPS – w pierwszym przypadku pacjentów stosował PPS, w drugim przypadku pacjent poddany był najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC). Symulację przeprowadzono z wykorzystaniem modelu, który uwzględniał trzy kluczowe stany chorobowe związane z przebiegiem BPS:

- *Leczenie – odpowiedź na leczenie*; stan dotyczący terapii PPS i uzyskanej odpowiedzi na leczenie PPS;
- *Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pierwszych cykli modeli, w których nie oceniono jeszcze odpowiedzi na leczenie PPS;



- *Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie*; dotyczy pacjentów w ramieniu komparatora (BSC) oraz pacjentów, którzy przerwali terapię PPS.

Wykorzystano model Markowa akceptowany w ramach oceny opłacalności technologii medycznych u chorych na BPS [12].

Wyniki wskazują, że z perspektywy NFZ koszt stosowania produktu leczniczego *elmiron* (██████████) jest wyższy od kosztu BSC (██████████). Poprawa wyników zdrowotnych wynikająca z zastosowania produktu leczniczego *elmiron* skutkuje obniżeniem kosztów pośrednich, uwzględniających utraconą produktywność. Koszty pośrednie zmniejszyły się o 5,7 tys. zł (██████████). Stosowanie produktu leczniczego *elmiron* przynosi lepsze wyniki zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (1,154 QALY) w porównaniu do BSC (0,795 QALY) – różnica w wynikach zdrowotnych wyniosła 0,395 QALY na korzyść PPS.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 105 620 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progu opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY.

Występowanie objawów BPS negatywnie wpływa na jakość życia i produktywność. Wobec powyższego ważnym elementem analizy ekonomicznej było przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej, uwzględniających utraconą produktywność. Z perspektywy społecznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 91 087 zł/QALY.

Powyższe wyniki oznaczają, że produkt leczniczy *elmiron* jest kosztowo efektywną technologią medyczną.

W modelu uwzględniono źródła danych o skuteczności, zużytych zasobach i kosztach jednostkowych o możliwie największej wiarygodności. Jednocześnie przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości aby zbadać wpływ każdego parametru modelu na wyniki końcowe analizy. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego *elmiron* została potwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących populacji chorych na BPS. Odnaleziono trzy analizy ekonomiczne: *Cervigni 2017* [11], *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16].

Publikacja *Cervigni 2017* [11] przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego, w ramach którego zgromadzono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie, zużyciu zasobów oraz jakości życia (użyteczność oceniona z wykorzystaniem narzędzia EQ-Index) dla dwóch technologii medycznych: HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) i DMSO (dimetylosulfotlenek) u chorych na IC/BPS. Wyniki zdrowotne zostały wyznaczone w oparciu o pomiar użyteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3. i w 6. miesiącu badania. Wyniki zdrowotne nie były zatem modelowane, lecz były wyznaczone bezpośrednio w badaniu, zależały zatem od skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych ocenionych w badaniu.

Publikacje *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] dotyczą porównania PPS vs instylacja dopęcherzowa. Publikacje zawierają opisy modeli podobne do siebie. Model oparto na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA (*global response assessment*) po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają kolejne linie leczenia, przy czym możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie. Analogicznie, jak w niniejszej analizie, prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego *Hanno 1997* [21]. W ramach opisu wyników podano, że przy uwzględnieniu mechanizmów obniżenia kosztów PPS jest terapią dominującą (tj. terapią tańszą i skuteczniejszą) od instylacji dopęcherzowej, natomiast przy porównaniu dodatkowym PPS vs BSC: ICUR = około £50 tys. /QALY w analizie angielskiej i £24 tys. / QALY. Dane szczegółowe nie zostały upublicznione, wobec czego nie można porównać wpływu, jaki na wyniki szczegółowe (koszty i QALY) wywarły założenia różniące dla niniejszej analizy i analiz zagranicznych.



Występowanie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego stanowi poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na obniżenie jakości życia oraz obniżając produktywność. Bardzo ważnym aspektem, potencjalnie negatywnie wpływającym na jakość opieki medycznej w Polsce, jest brak technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu BPS [8].

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje szansę na przywrócenie utraconej produktywności. Analiza wykazała, że z perspektywy społecznej produkt leczniczy elmiron jest opłacalną technologią medyczną

## 2.8. Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazano, iż koszt stosowania produktu leczniczego elmiron (██████████) jest wyższy od kosztu najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC; ██████████).

Poprawa wyników zdrowotnych wynikająca z zastosowania produktu leczniczego elmiron skutkuje obniżeniem kosztów pośrednich, uwzględniających utraconą produktywność. Koszty pośrednie zmniejszyły się o 5,7 tys. zł (██████████).

Stosowanie produktu leczniczego elmiron przynosi lepsze wyniki zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (1,154 QALY) w porównaniu z BSC (0,795 QALY) – różnica w wynikach zdrowotnych wyniosła 0,395 QALY.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 105 620 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progu opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY.

Występowanie objawów IC/BPS znacząco wpływa na jakość życia i wpływa negatywnie na produktywność. Wobec powyższego ważnym elementem analizy ekonomicznej było przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej, uwzględniające utraconą produktywność. Z perspektywy społecznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oszacowano na 91 087 zł/QALY. Jest to wartość niższa od progu opłacalności, co oznacza, że uwzględniając wpływ produktu leczniczego elmiron na produktywność chorego, stosowanie PPS jest kosztowo efektywne.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron została potwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że PPS jest opłacalny z prawdopodobieństwem 99,1%.

W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron wyniosła ██████████. W deterministycznej analizie wrażliwości cena progowa zawierała się w zakresie ██████████.

Występowanie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego stanowi poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na obniżenie jakości życia oraz obniżając produktywność. Aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu IC/BPS. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje również szansę na przywrócenie utraconej produktywności. Analiza ekonomiczna wykazała, że z perspektywy społecznej produkt leczniczy elmiron jest opłacalną technologią medyczną.

## 3. ZAŁĄCZNIKI

### 3.1. Przegląd analiz ekonomicznych

#### 3.1.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność technologii medycznych stosowanych w IC/BPS.

W pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Przeprowadzono również szybkie wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie/oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w rozdziale 3.1.2 (str. 52).

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 3.1.3. (str. 53).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne: *Cervigni 2017* [11], *SMC 2019* [10], oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]. Opis analiz przedstawiono w rozdziale 3.1.4 (str. 54).

### 3.1.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 20, Tabela 21 i Tabela 22 przedstawiają strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w populacji chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego.

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie przeprowadzone 16.04.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Painful Bladder Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndromes"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Tiab]	3 450
#2	(("Cost-Benefit Analysis"[mh] OR (economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR ("cost-effectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR CEA[tiab] OR ICER[tiab] OR LYG[tiab] OR QALY[tiab] OR ("quality-adjusted life year"[tiab] OR ("life-years gained"[tiab] OR cost-utility[tiab] OR CUA[tiab] OR ICUR[tiab] OR (cost-benefit[tiab] OR CBA[tiab] OR CBA[tiab] OR (Cost-minimization[tiab] OR CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab] OR (pharmaco-economic*[tiab] OR (finance*[tiab] OR (budget*[tiab] OR BIA[tiab])) OR ((model*[tiab] OR ("decision tree"[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab]))	989 990
#3	#1 and #2	73

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides":ti,ab OR "Interstitial Cystitis":ti,ab OR "Painful Bladder Syndrome":ti,ab OR "Bladder Pain Syndrome":ti,ab OR "Bladder Pain Syndromes":ti,ab OR "Chronic Interstitial Cystitides":ti,ab OR "Chronic Interstitial Cystitis":ti,ab	455
#2	economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost effective-ness":ti,ab OR CEA:ti,ab OR ICER:ti,ab OR LYG:ti,ab OR QALY:ti,ab OR "quality-adjusted life year":ti,ab OR "life-years gained":ti,ab OR cost-utility:ti,ab OR CUA:ti,ab OR ICUR:ti,ab OR cost-benefit:ti,ab OR CBA:ti,ab OR CBA:ti,ab OR Cost-minimization:ti,ab OR CMA:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab OR finance*:ti,ab OR budget*:ti,ab OR BIA:ti,ab OR model*:ti,ab OR "decision tree":ti,ab OR deterministic:ti,ab OR probabilistic:ti,ab OR Markov:ti,ab AND simulation:ti,ab OR microsimulation:ti,ab OR "Monte Carlo":ti,ab OR DES:ti,ab OR willingness-to-pay:ti,ab OR "willingness to pay":ti,ab	168 937
#3	#1 and #2	38

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides" OR "Interstitial Cystitis" OR "Painful Bladder Syndrome" OR "Bladder Pain Syndrome" OR "Bladder Pain Syndromes" OR "Chronic Interstitial Cystitides" OR "Chronic Interstitial Cystitis"	15



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#2	(economic* OR cost OR costs OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR CEA OR ICER OR LYG OR QALY OR "quality-adjusted life year" OR "life-years gained" OR cost-utility OR CUA OR ICUR OR cost-benefit OR CBA OR CBA OR Cost-minimization OR CMA OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR finance* OR budget* OR BIA OR model* OR "decision tree" OR deterministic OR probabilistic OR Markov AND simulation OR microsimulation OR "Monte Carlo" OR DES OR willingness-to-pay OR "willingness to pay")	3 071
#3	#1 and #2	0

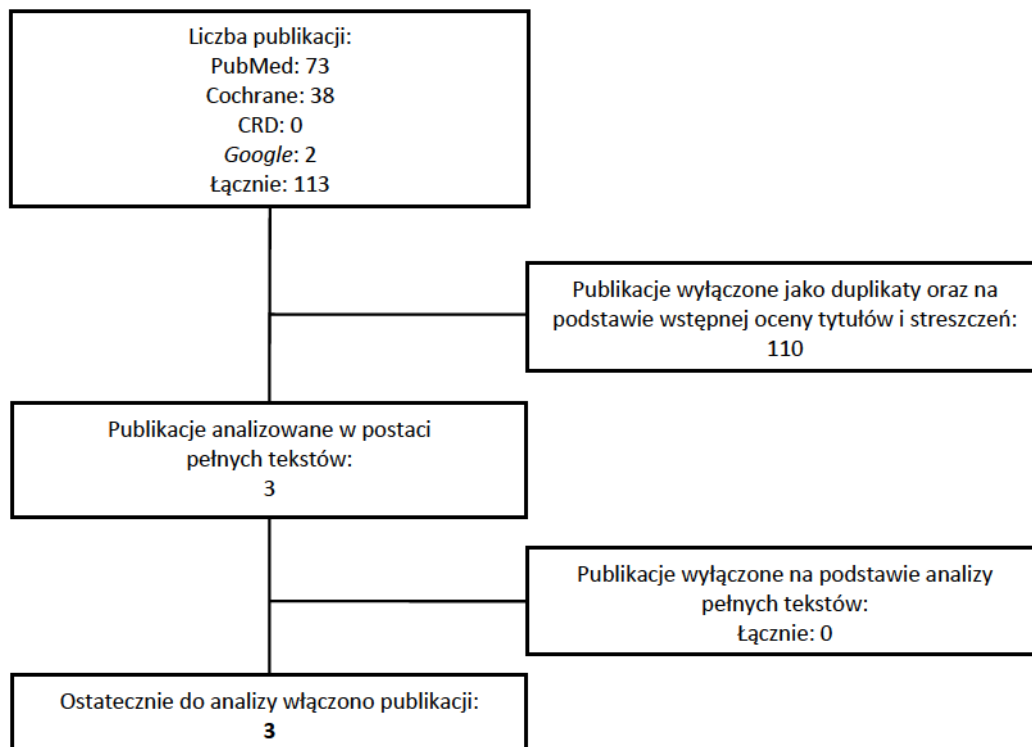
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej *Google* (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Interstitial Cystitis Bladder Pain Syndrome cost-effectiveness cost-utility QALY	2 (zweryfikowano 20 pierwszych wyników)

### 3.1.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono Diagram 1, który opisuje wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych na poszczególnych etapach przeglądu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne w leczeniu IC/BPS



### 3.1.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 24. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

	Analiza ekonomiczna		
	SMC 2019 [10]	Cervigni 2017 [11]	NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]
<b>Rodzaj publikacji</b>	Streszczenie z oceny raportu oceny technologii medycznej złożonego w submisji w Szkocji.	Randomizowane badanie kliniczne, badanie III fazy	Raport z oceny technologii medycznej złożonego w submisji w Anglii.
<b>Wskazanie kliniczne</b>	Analiza podstawowa: IC/BPS charakteryzujący się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych. Analiza dodatkowa: Chorzy, u których instylacją dopęcherzowa nie jest wskazana albo nie jest tolerowana.	Rozpoznanie IC/BPS, zgodnie z kryteriami ESSIC, 1) niereagujące na nieinwazyjne leczenie pierwszego rzutu (np. leki doustne, takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, przeciwhistaminowe, cyklosporyna-A, PPS) lub 2) przy pierwszej obserwacji.	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.
<b>Interwencje /komparator</b>	PPS / instylacją dopęcherzowa (Uracyst®); w ramach analizy dodatkowej, jako komparator uwzględniono BSC.	HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) / DMSO (Dimetylosulfotlenek)	PPS / instylacją dopęcherzowa; w ramach analizy dodatkowej, jako komparator uwzględniono BSC (chorzy, u których instylacją dopęcherzowa nie jest wskazana albo nie jest tolerowana).
<b>Kraj</b>	Szkocja	Włochy	Anglia
<b>Waluta</b>	£	€	£
<b>Perspektywa</b>	Perspektywa nie została sprecyzowana	Włoski narodowa służba zdrowia	NHS (ang. <i>National Health Service</i> )
<b>Technika analityczna</b>	Analiza koszty-użyteczność	Analiza koszty-użyteczność	Analiza koszty-użyteczność
<b>Horyzont</b>	20 lat	1 rok	20 lat
<b>Dyskontowanie</b>	Nie podano informacji o dyskontowaniu	Nie przeprowadzono dyskontowania	Koszty oraz wyniki zdrowotne: 3,5% rocznie
<b>Model</b>	Model oparty na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA ( <i>global response assessment</i> ) po 6 miesiącach, a leczenie przerwano, jeśli nie uzyskano odpowiedzi przy zastosowaniu kolejnych terapii. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają	Wykorzystano dane zgromadzone w ramach badania, więc modelowanie nie zostało przeprowadzone.	Model oparty na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają kolejne linie leczenia, przy czym nie sprecyzowano ścieżki terapeutycznej (podano informację, że możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie).

Analiza ekonomiczna			
	SMC 2019 [10]	Cervigni 2017 [11]	NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]
	kolejne instylacje dopęcherzowe jako kolejną terapię (na czas trwania horyzontu czasowego).		
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>	<p>PPS vs instylacją dopęcherzowa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki analizy pośredniej (przez wspólny komparator placebo);</li> <li>Uwzględniono wyniki meta-analizy w ocenie GRA;</li> <li>PPS: w meta-analizie uwzględniono 4 badania RCT (vs placebo) – Sant 2003 [17], Parsons 1987 [18], Mulholland 1990 [19], Parsons 1993 [20];</li> <li>Wyniki meta-analizy (metoda Buchera); % pacjentów z odpowiedzią GRA; w 6. miesiąca): placebo = 15,8%; RR (ryzyko względne; ang. <i>relative risk</i>) PPS vs placebo 2.09 (95% CI: 1.47-2.97) (GRA=33,1%), instylacja vs placebo 1.39 (95% CI: 0.89-2.17) (GRA=22%);</li> <li>Przerwanie leczenie: w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997 [21].</li> <li>Przyjęto śmiertelność opartą na tablicach trwania życia w ogólnej populacji Szkocji.</li> </ul>	<p>Dane gromadzone w ramach badania klinicznego.</p>	<p>PPS vs instylacją dopęcherzowa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki analizy pośredniej (przez wspólny komparator placebo);</li> <li>Uwzględniono wyniki meta-analizy w ocenie GRA;</li> <li>PPS: w meta-analizie uwzględniono 4 badania RCT (vs placebo) – Sant 2003 [17], Parsons 1987 [18], Mulholland 1990 [19], Parsons 1993 [20];</li> <li>Wyniki meta-analizy (metoda Buchera); % pacjentów z odpowiedzią GRA; w 6. miesiąca): placebo = 15,8%; RR PPS vs placebo 2.09 (95% CI: 1.47-2.97) (GRA=33,1%), instylacja vs placebo 1.39 (95% CI: 0.89-2.17) (GRA=22%);</li> <li>Przerwanie leczenie: w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997 [21].</li> <li>Przyjęto śmiertelność opartą na tablicach trwania życia w ogólnej populacji Anglii.</li> </ul>
<b>Informacje szczegółowe i populacji</b>	Wiek wyjściowy: 45,6 r.ż.	Kobiety w wieku 18 lat lub starsze.	Kobiety w wieku 18 lat lub starsze.
<b>Użyteczności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki niepublikowanego badania: użyteczność w stanach – przed oceną odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie; z rozróżnieniem czy instylacja dopęcherzowa była przeprowadzona w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> <li>Uwzględniono zależność pomiędzy EQ-5D-5L i ICSI; uwzględniono zależność pomiędzy ICSI i GRA (jako głównym parametrem oceny skuteczności);</li> <li>Narzędzie pomiaru EQ-5D-5L;</li> <li>Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto na takim samym poziomie dla PPS i instylacji dopęcherzowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dane gromadzone w ramach badania.</li> <li>Narzędzie pomiaru: EQ-5D index</li> <li>Użyteczność została zmierzona w momencie rozpoczęcia badania, po 3. miesiącu oraz po 6. miesiącu.</li> <li>Wartości użyteczności (dla odpowiednio DMSO i HA/CS): wartość wyjściowa 0,26 i 0,25; w 3. miesiącu 0,66 i 0,64; w 6. miesiącu 0,58 i 0,65.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki niepublikowanego badania: użyteczność w stanach – przed oceną odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie; z rozróżnieniem czy instylacja dopęcherzowa była przeprowadzona w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> <li>Uwzględniono zależność pomiędzy EQ-5D-5L i ICSI; uwzględniono zależność pomiędzy ICSI i GRA (jako głównym parametrem oceny skuteczności);</li> <li>Narzędzie pomiaru EQ-5D-5L;</li> <li>Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto na takim samym poziomie dla PPS i instylacji dopęcherzowej.</li> <li>Nie podano wartości przyjętych użyteczności.</li> </ul>



Analiza ekonomiczna																																					
SMC 2019 [10]		Cervigni 2017 [11]			NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]																																
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano wartości przyjętych użyteczności.</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>W analizie wrażliwości przyjęto użyteczności z publikacji Cervigni 2017 [11].</li> </ul>																																
<b>Koszty / zużyte zasoby</b>	<p>Uwzględniono koszty leków, koszty związane z instylacją (Cystistat®, Hyacyst®), koszty zabiegów związanych z leczeniem, koszty późniejszego leczenia i koszty operacji (w analizie wrażliwości).</p> <p>Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (stratyfikacja zużycia zasobów według wyników wyrażonych w ICSI).</p> <p>Uwzględniono redukcję kosztu PPS wynikającą z PAS (Patient Access Scheme).</p>	<p>Koszty medyczne bezpośrednie obejmowały koszty leków, hospitalizacji, badań, leczenie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Koszty pośrednie obejmowały utratę produktywności (tj. dni nieobecności w pracy z powodu choroby), nieformalną opiekę, pomoc domową, koszty podróży i zakwaterowania w celu otrzymania pomocy szpitalnej lub ambulatoryjnej.</p> <p>W przypadku utraty produktywności i opieki nieformalnej płace godzinowe brutto przyjęto z tabel włoskiego Narodowego Instytutu Statystyki (ISTAT).</p> <p>Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o dane zgromadzone w badaniu.</p>			<p>Uwzględniono koszty leków, koszty związane z instylacją, koszty zabiegów związanych z leczeniem, koszty późniejszego leczenia i koszty operacji (w analizie wrażliwości).</p> <p>Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (stratyfikacja zużycia zasobów według wyników wyrażonych w ICSI; badaniem objęto 252 chorych z BPS).</p> <p>Uwzględniono redukcję kosztu PPS wynikającą z PAS (Patient Access Scheme).</p>																																
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>	<p>Wyniki z uwzględnieniem PAS: PPS jest terapią dominującą w porównaniu z instylacją dopęcherzową (jest terapią tańszą i skuteczniejszą). PPS vs BSC = £24 082 / QALY.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DMSO</th> <th>HA/CS</th> <th>Różnica</th> <th>Optymist.</th> <th>Pesymist.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszty bezpośrednie [€]</td> <td>398,37</td> <td>538,43</td> <td>+140,06</td> <td>3735,04 €/QALY</td> <td>8003,67 €/QALY</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie i pośrednie [€]</td> <td>18996,75</td> <td>17865,38</td> <td>1131,37</td> <td colspan="2">DMSO zdominowane (HA/CS jest tańsze i skuteczniejsze)</td> </tr> <tr> <td>QALY optymist.</td> <td>0,5600</td> <td>0,5975</td> <td>0,0375</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QALY pesymist.</td> <td>0,4800</td> <td>0,4975</td> <td>0,0175</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Optymist. – wariant optymistyczny, według którego użyteczności z 6. miesiąca utrzymują się do 12. miesiąca.</p> <p>Pesymist. – wariant pesymistyczny, według którego użyteczność w okresie od 6. do 12. miesiąca użyteczność wróciła do wartości wyjściowej.</p>					DMSO	HA/CS	Różnica	Optymist.	Pesymist.	Koszty bezpośrednie [€]	398,37	538,43	+140,06	3735,04 €/QALY	8003,67 €/QALY	Koszty bezpośrednie i pośrednie [€]	18996,75	17865,38	1131,37	DMSO zdominowane (HA/CS jest tańsze i skuteczniejsze)		QALY optymist.	0,5600	0,5975	0,0375			QALY pesymist.	0,4800	0,4975	0,0175			<p>Analiza wnioskodawcy (z uwzględnieniem PAS) [14, 16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPS vs instylacja dopęcherzowa = PPS jest terapią dominującą (PPS jest terapią tańszą i skuteczniejszą)</li> <li>PPS vs BSC = £52 264 / QALY</li> </ul> <p>Analiza ERG (z uwzględnieniem PAS) [14, 16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPS vs instylacja dopęcherzowa = £14 418 / QALY</li> <li>PPS vs BSC = £50 740 / QALY</li> </ul> <p>Nie podano szczegółowych wyników, tj. kosztów oraz QALY generowanych przez porównywane technologie medyczne.</p> <p>W jednym z opracowań podano wyniki dla instylacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wg submisji: £71 641 oraz 7,771 QALY;</li> <li>wg ERG: £23 448 oraz 8,017 QALY [13].</li> </ul> <p>Jednak nie jest pewne czy wyniki te są wynikami ostatecznymi (w ramach submisji przeprowadzono kilka rekalkulacji w zależności od modyfikowanych założeń).</p>	
	DMSO	HA/CS	Różnica	Optymist.	Pesymist.																																
Koszty bezpośrednie [€]	398,37	538,43	+140,06	3735,04 €/QALY	8003,67 €/QALY																																
Koszty bezpośrednie i pośrednie [€]	18996,75	17865,38	1131,37	DMSO zdominowane (HA/CS jest tańsze i skuteczniejsze)																																	
QALY optymist.	0,5600	0,5975	0,0375																																		
QALY pesymist.	0,4800	0,4975	0,0175																																		
<b>Wyniki analizy wrażliwości</b>	<p>Instylacja dopęcherzowa co 6 tygodni (w analizie podstawowej co 4 tygodnie) = £22 849/QALY.</p>	<p>Nie przeprowadzono analizy wrażliwości.</p>			<p>Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Nie podano wyników (wyniki zaczerpnięte).</p>																																

Analiza ekonomiczna			
	SMC 2019 [10]	Cervigni 2017 [11]	NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]
	O 20% krótszy czas do przerwania zaszczepienia pęcherza, a następnie BSC = £82 717 QALY. W innych wariantach PPS był terapią dominującą.		
<b>Wnioski</b>	PPS jest wskazany we wskazaniu bardzo rzadkim, wobec czego SMC zaakceptował ograniczenia analizy ekonomicznej (analiza pośrednia, ekstrapolacja wyników na horyzont 20 lat).	Wyniki analizy ekonomicznej są znacząco poniżej progu opłacalności.	Refundacja jest rekomendowana pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak poprawy po zastosowaniu innych farmakoterapii doustnych;</li> <li>• PPS nie będzie stosowany w skojarzeniu z instylacją;</li> <li>• wcześniejsze leczenie z zastosowaniem instylacji nie zostało przerwane w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• PPS będzie stosowany w ramach opieki specjalistycznej;</li> <li>• wprowadzona zostanie umowa handlowa z wnioskodawcą (potencjalna umowa podziału ryzyka).</li> </ul>

## 3.2. Przegląd użyteczności

### 3.2.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego;
- metodyka: ocena użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu (stan przed oceną odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie);
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

### 3.2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.04.2020 r.)

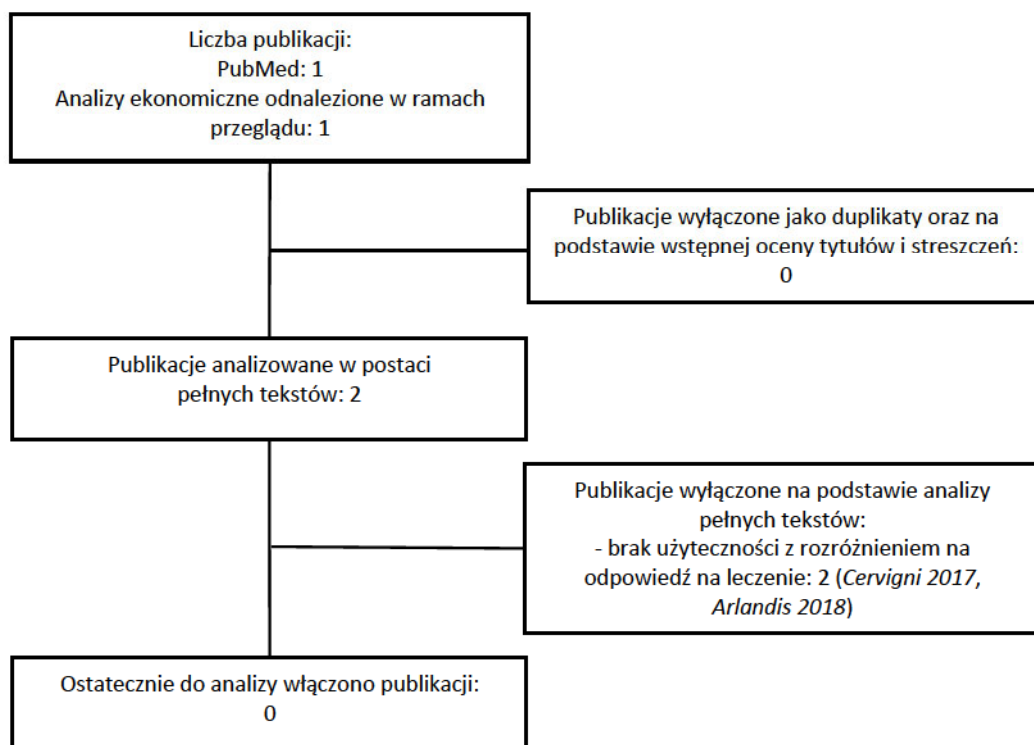
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Painful Bladder Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndromes"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Tiab]	3 451
#2	(utility[Tiab] OR utilities[Tiab] OR utility*[Tiab]) AND ("quality of well-being"[Tiab] OR QoL[Tiab] OR "standard gamble"[Tiab] OR "time trade-off"[Tiab] OR TTO[Tiab] OR "time tradeoff"[Tiab] OR hui[Tiab] OR hui1[Tiab] OR hui2[Tiab] OR hui3[Tiab] OR euroqol[Tiab] OR "euro qol"[Tiab] OR "eq5d"[Tiab] OR "eq 5d"[Tiab])	4 474
#3	#1 AND #2	1

### 3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.



**Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności**



### 3.3. Wyniki szczegółowe analizy regresji

**Tabela 26. Zależność pomiędzy GRA oraz ICSI – wyniki analizy regresji, model liniowy**

SUMMARY OUTPUT								
<i>Regression Statistics</i>								
Multiple R	0,96972516							
R Square	0,940366887							
Adjusted R Square	0,815366887							
Standard Error	0,558529966							
Observations	9							
<i>ANOVA</i>								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	1	39,35435421	39,35435	126,1537	9,8997E-06			
Residual	8	2,495645788	0,311956					
Total	9	41,85						
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	0	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
% responders	8,151274692	0,725730897	11,23181	3,54E-06	6,47773624	9,82481314	6,47773624	9,82481314

**Tabela 27. Zależność pomiędzy ICSI i użytecznościami – wyniki analizy regresji, model liniowy**

SUMMARY OUTPUT								
<i>Regression Statistics</i>								
Multiple R	0,9901295							
R Square	0,9803565							
Adjusted R	0,9754456							
Standard Error	0,0302784							
Observations	6							
<i>ANOVA</i>								
	df	SS	MS	F	Significance F			
Regressor	1	0,183016211	0,18302	199,629	0,000145659			
Residual	4	0,003667122	0,00092					
Total	5	0,186683333						
	Coefficients	Standard Error	t Stat	P-value	Lower 95%	Upper 95%	Lower 95,0%	Upper 95,0%
Intercept	1,0430412	0,040261029	25,907	1,3E-05	0,931258698	1,154823772	0,931258698	1,154823772
ICSI	-0,062382	0,00441519	-14,129	0,00015	-0,07464085	-0,05012379	-0,07464085	-0,05012379

### 3.4. Informacje o umowach NFZ

**Tabela 28. Informacja o kontraktach za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia – świadczenie w zakresie urologii i okulistyki.**

Kod	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Świadczenia w zakresie urologii				
70060857	CENTRALNA WOJSKOWA PRZYCHODNIA LEKARSKA "CEPELEK" SP ZOZ	504 038,00	539 320,66	1,07
70001048	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WARSZAWA WOLA - ŚRÓDMIEŚCIE	405 735,00	434 136,45	1,07
70001049	SAMODZIELNY ZESPÓŁ PUBLICZNYCH ZAKŁADÓW LECZNICTWA OTWARTEGO WARSZAWA PRAGA-PÓŁNOC	308 073,00	329 638,11	1,07
Świadczenia w zakresie okulistyki				
70060857	CENTRALNA WOJSKOWA PRZYCHODNIA LEKARSKA "CEPELEK" SP ZOZ	873 151,00	925 540,06	1,06
70001048	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WARSZAWA WOLA - ŚRÓDMIEŚCIE	213 090,00	225 875,40	1,06
70001049	SAMODZIELNY ZESPÓŁ PUBLICZNYCH ZAKŁADÓW LECZNICTWA OTWARTEGO WARSZAWA PRAGA-PÓŁNOC	723 699,00	767 120,94	1,06

## 4. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf), data dostępu 18.03.2020.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020.
5. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017; [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/6/1/obwieszczenie\\_pkb\\_nuts\\_2015-2017.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/6/1/obwieszczenie_pkb_nuts_2015-2017.pdf), data dostępu: 29.12.2016.
6. AOTMiT. KOMUNIKAT W SPRAWIE OBOWIĄZUJĄCEJ WYSOKOŚCI PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ. Dostęp [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia\\_komunikat.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf), data dostępu 20.03.2020
7. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu). Dostęp [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elmiron-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf), data dostępu 18.03.2020.
8. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera – analiza problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
9. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera – analiza kliniczna. Kraków, wrzesień 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
10. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pentosan polysulfate sodium 100mg hard capsules (Elmiron®). SMC2194 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4886/pentosan-elmiron-final-october-2019-for-website.pdf>, data dostępu 26.03.2020.
11. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2017 Apr;36(4):1178-1186.
12. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. Technology appraisal guidance [TA610]Published date: 13 November 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 26.03.2020.
13. NICE. Single Technology Appraisal. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364].Committee Papers. Issue date: October 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6965796494>, data dostępu 18.06.2020.
14. NICE. Single Technology Appraisal. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364]. Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/committee-papers-2>, data dostępu 18.06.2020.
15. NICE. Final appraisal document. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/final-appraisal-determination-document>, data dostępu 18.06.2020.



16. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364]. Chair's presentation 2nd Appraisal Committee Meeting – 21 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/1-2>, data dostępu 18.06.2020.
17. Sant GR, Probert KT, Hanno PM, Burks D, Culkin D et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810–815.
18. Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol* 1987; 138: 513-16.
19. Mulholland SG, Sant GR, Hanno P, Staskin DR, Parsons L. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. *Urology*. 1990;35(6):552-8.
20. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A Quantitatively Controlled Method to Study Prospectively Interstitial Cystitis and Demonstrate the Efficacy of Pentosanpolysulfate. *The Journal of urology*. 1993;150(3):845-8.
21. Hanno PM. Analysis of long-term elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology*. 1997;49(5 SUPPL.):93-9.
22. Nickel, J.C., et al., Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 65(4): p. 654-8.
23. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J*. 2011 Apr;5(2):113-8.
24. Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, Schmidt D, Messing E, Bruskewitz RC. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. *Urology*. 1998 Mar;51(3):381-7.
25. Arlandis S, Franco A, Mora AM, Rebollo P. Validation of the Spanish version of the Bladder Pain/Interstitial Cystitis-Symptom Score (BPIC-SS) questionnaire. A useful tool for the diagnosis of bladder pain syndrome. *Actas Urol Esp*. 2018 Sep;42(7):457-464.
26. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2018 r. [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/13/1/trwanie\\_zycia\\_2018\\_tablica\\_a.xlsx](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/13/1/trwanie_zycia_2018_tablica_a.xlsx), data dostępu 18.06.2020.
27. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr., Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):58–63.
28. Hakimi Z, Houbiers J, Pedersini R, Vietri J. The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. *Urology*. 2017 Jan;99:84-91.
29. Strona internetowa PIT.PL. Wymiar czasu pracy 2020. Dostęp <https://www.pit.pl/dni-wolne-od-pracy-wymiar-czasu-pracy/>, data dostępu 18.06.2020.
30. GUS. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 lutego 2020 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2019 r. Dostęp <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2019-roku,273,7.html>, data dostępu 18.06.2020.
31. Załącznik nr 5 do ZARZĄDZENIA Nr 25/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2020 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
32. Załącznik nr 7 do ZARZĄDZENIA Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. Charakterystyka grup.
33. NFZ. Informator o umowach, Dostęp <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=07>, data dostępu 18.06.2020.
34. ROZPORZĄDZENIE RADY MINISTRÓW z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. (Dz.U. 2019 poz. 1778)
35. Tseng CS, Chang SJ, Meng E, Chang HC, Lee YJ. The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2019 Dec 5.
36. Gołąbek T, Przydacz M, Chłosta PL. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowego zapalenia pęcherza. *Przegląd Urologiczny, Suplement 2019/3 (115); 1-8*. Dostęp [https://www.pturolog.org.pl/Image/files/PU%203%20Suplement%20-%20zalecenia%20-%20srodmiazszowe\\_zapalenie%20pecherza.pdf](https://www.pturolog.org.pl/Image/files/PU%203%20Suplement%20-%20zalecenia%20-%20srodmiazszowe_zapalenie%20pecherza.pdf), data dostępu 18.06.2020.

37. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Dostęp <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#9>, data dostępu 18.02.2020.
38. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. American Urological Association. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (2014). Dostęp [https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-\(ic/bps\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-(ic/bps)-guideline), data dostępu 18.06.2020.
39. Tirlapur SA, Birch JV, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. BJOG 2016; 124:e46–e72. Wersja polskojęzyczna (Tirlapur 2016 by MP) dostępna na stronie <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/172051,zespol-bolesnego-pecherza-moczowego>, data dostępu 18.02.2020.
40. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. J Urol. 2007 Apr;177(4):1390-4.
41. Nickel JC, Christopher KP, John F et al. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. J Urol 2009; 181: 2555.
42. Berry SH, Hayes RD, Suttorp M et al: Healthrelated quality of life impact of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and other symptomatic disorders. J Urol 2009; 181: 90.
43. AOTMiT. Rekomendacja nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/024/REK/RP\\_28\\_2018\\_elmiron.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/REK/RP_28_2018_elmiron.pdf), data dostępu 18.06.2020.
44. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/024/SRP/U\\_12\\_97\\_180326\\_stanowisko\\_29\\_Elmiron\\_imp\\_ort\\_docelowyy.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/SRP/U_12_97_180326_stanowisko_29_Elmiron_imp_ort_docelowyy.pdf), data dostępu 18.06.2020.
45. Ustawa z dnia 11.03.2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2020 r. poz. 106 z późn. zmianami).
46. Załącznik nr 1k (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
47. Załącznik nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
48. Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
49. Tseng CS, Chang SJ, Meng E, Chang HC, Lee YJ. The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial [published online ahead of print, 2019 Dec 5]. J Formos Med Assoc. 2019;S0929-6646(19)30571-6.
50. Prof. Piotr Chłosta, prof. Jan Dobrogowski, prof. Agnieszka Mastalerz-Migas, prof. Piotr Radziszewski, prof. Tomasz Rechberger. Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce. Dokument opracowany w ramach Advisory Board (06.2020). Dokument nieopublikowany do czasu ukończenia raportu HIA stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Elmiron.
51. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. Dostęp online <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>, data dostępu 22.06.2020.
52. National Institute for Clinical Excellence. NICE citizens council report ultra orphan drugs. London: NICE; 2004. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf\\_NBK401721.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf_NBK401721.pdf),
53. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>, data dostępu 22.06.2020.,

54. Schuller Y., Hollak C.E.M. & Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 10, 92 (2015).
55. Richter T., Janoudi G., Amegatse W. et al. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet J Rare Dis* 13, 15 (2018).
56. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-67.
57. EAU Guidelines. Chronic Pelvic Pain. 2020. Dostęp online <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5>, data dostępu 22.06.2020.
58. Projekt programu lekowego „Polisiarczan pentozanu sodu w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera”. Dokument niepublikowany.



## 5. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu. ....	17
Tabela 2. Odpowiedź na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu – wyniki meta-analazy. ....	18
Tabela 3. Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. ....	19
Tabela 4. Skuteczność terapii PPS wśród leczonych – zestawienie. ....	20
Tabela 5. Odsetek pacjentów leczonych według <i>Hanno 1997</i> . ....	21
Tabela 6. Odsetki pacjentów w modelu z rozróżnieniem na stany modelu – zestawienie. ....	22
Tabela 7. Wpływ bólu pęcherza na produktywność i codzienną aktywność – <i>Hakimi 2017</i> . ....	25
Tabela 8. Produkt leczniczy <i>elmiron</i> – koszt jednostkowy. ....	26
Tabela 9. Wizyta w poradni urologicznej – koszt jednostkowy. ....	27
Tabela 10. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy. ....	27
Tabela 11. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu. ....	28
Tabela 12. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy GRA oraz ICSI. ....	30
Tabela 13. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy GRA oraz ICSI. ....	32
Tabela 14. Zestawienie oszacowań użyteczności dla poszczególnych cykli modelu (użyteczności niezdyktowane) ..... 33	33
Tabela 15. Zestawienie parametrów modelu. ....	36
Tabela 16. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania PPS vs BSC. ....	39
Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PPS vs BSC; perspektywy NFZ, NFZ+pacjent i społeczna ..... 40	40
Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC; perspektywa NFZ ..... 42	42
Tabela 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC; perspektywa NFZ ..... 44	44
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie przeprowadzone 16.04.2020 r.) ..... 52	52
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.) ..... 52	52
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.) ..... 52	52
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej <i>Google</i> (wyszukiwanie zakończone 16.04.2020 r.) ..... 53	53
Tabela 24. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu. ....	54
Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.04.2020 r.) ..... 58	58
Tabela 26. Zależność pomiędzy GRA oraz ICSI – wyniki analizy regresji, model liniowy ..... 59	59
Tabela 27. Zależność pomiędzy ICSI i użytecznościami – wyniki analizy regresji, model liniowy ..... 60	60
Tabela 28. Informacja o kontraktach za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia – świadczenie w zakresie urologii i okulistyki. .... 60	60

## 6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny ( <i>global evaluation scales</i> ) wśród pacjentów leczonych PPS .....	19
Wykres 2. Odsetek pacjentów kontynuujących terapię – wartości uwzględnione w modelu (przed korektą do połowy cyklu). .....	23
Wykres 3. Zależność pomiędzy GRA oraz ICSI. ....	31
Wykres 4. Zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności.....	32
Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – diagram tornado; perspektywa NFZ.....	41
Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – krzywa akceptowalności; perspektywa NFZ. ....	45
Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); perspektywa NFZ. ....	45
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne w leczeniu IC/BPS .....	53
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności .....	59