



INAR

A CERTARA COMPANY

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

Insytut Arcana sp. z o. o.

Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel./Fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2020



SPIS TREŚCI

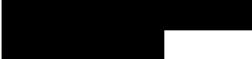


Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	11
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	11
1.2. Pytanie kliniczne	12
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	12
1.4. Metody identyfikacji badań	14
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	14
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	15
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	15
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	16
1.6. Ocena jakości danych	16
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	16
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	18
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	31
4. Analiza efektywności klinicznej polisiarczanu pentozanu sodu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego – analiza główna	32
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	32
4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej	33
4.3. Skuteczność kliniczna	37
4.4. Bezpieczeństwo	45
5. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej polisiarczanu pentozanu sodu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego	51
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	51
5.2. Skuteczność kliniczna	51
6. Efektywność praktyczna	56
6.1. Skuteczność praktyczna	56
7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	60
7.1. Cel	60
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	60
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL elmiron®	60
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO-UMC i URPLW MiPB	63
7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu	64

8. Ograniczenia	69
9. Wnioski końcowe	70
10. Dyskusja.....	72
10.1. Wyszukiwanie.....	72
10.2. Wybór komparatora.....	73
10.3. Wiarygodność zewnętrzna	73
11. Załączniki	76
11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji	76
11.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	78
11.3. Charakterystyka badań klinicznych: analiza główna	79
11.4. Charakterystyka badań klinicznych: analiza wrażliwości.....	88
11.5. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej	93
11.6. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej i poszerzonej oceny bezpieczeństwa 99	
11.7. Analiza wrażliwości.....	104
11.8. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza główna.....	117
11.9. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza wrażliwości	123
11.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej.....	130
11.10.1. Ocena jakości badań RCT wg Cochrane Collaboration.....	130
11.10.2. Ocena badań w skali NICE	131
11.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	133
12. Piśmiennictwo	140
13. Spis tabel	146
14. Spis wykresów	148

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Norameda UAB	Gynėjų g. 16, LT-01109 Wilno, Litwa
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	3 września 2020	

AUTORZY – Instytut Arcana

	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka• Opracowanie strategii wyszukiwania• Przeszukiwanie baz danych• Selekcja badań do analizy• Ekstrakcja danych• Analiza wyników• Opublikowane przeglądy systematyczne• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa• Streszczenie i wnioski• Dyskusja i ograniczenia• Synteza jakościowa i ilościowa wyników
	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac
	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Norameda UAB*.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AMSTAR	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BPS	Zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. <i>bladder pain syndrome</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
bd	brak danych
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Analiza FAS (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRA	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>global response assessment</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. <i>interstitial cystitis</i>)
ICPI	IC Problem Index (wpływ objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego na pacjenta)
ICSI	<i>IC Symptom Index</i> (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
IS	Istotny statystycznie
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
Mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
Nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIDDKD	Narodowy Instytut Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

oral	Podanie doustne (ang. <i>oral</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PORIS	ogólna ocena pacjenta dot. poprawy objawów (ang. <i>Patient's Overall Rating of Improvement of Symptoms</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol analysis</i>)
PPS	polisiarczan pentozanu sodu
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	Błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-12	Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>The Short Form 12</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego elmiron® (substancja czynna: polisiarczan pentozanu sodu) podawanego doustnie w dawce 300 mg/dobę) z wybranym komparatorem tj. placebo (brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego, bez zastosowania farmakoterapii doustnej) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome /interstitial cystitis*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego elmiron® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Norameda UAB*.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego elmiron®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej zespołu bolesnego pęcherza (IC/BPS). Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, uwzględniano publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efekt systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie pięciu przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu zgodnie z PICO:: *Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018* oraz *Vanophoven 2019*.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Sant 2003*.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy, odpowiednio w zakresie interwencji oraz populacji: badanie *Parsons 1987* oraz badanie *Nickel 2015*. Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o przeprowadzeniu analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987* oraz *Nickel 2015*.

Ponadto w ramach wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania retrospektywne, opracowane na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009*.

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe tj. *Hanno 1997* i *Jepsen 1998*, których wyniki uwzględniono w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa, oprócz badań, które wymieniono powyżej, zamieszczono również zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: analiza główna

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z trzech badań (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*) wykazano **statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej**, tj. PPS w porównaniu do BSC, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego: **ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA** (ang. *Global Response Assessment*). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48).

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że u pacjentów leczonych PPS uzyskano znamienne statystyczną poprawę względem pacjentów leczonych BSC w zakresie:

- **Ogólnej poprawy w ocenie badacza** (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia wyniósł 3,15 (95% CI: 1,67; 5,93);
- **Oceny poprawy bólu przez pacjenta**: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wyniósł 2,63 (95% CI: 1,45; 4,77);
- **Skali bólu** (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia wynosi 1,98 (95% CI: 1,19; 3,28);
- **Oceny poprawy parcia na mocz przez pacjenta**: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,12 (95% CI: 1,13; 3,97);
- **Wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm³**: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm³ 3 miesiącach leczenia wynosi 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39).

Natomiast dla punktu końcowego: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie parcia na mocz w ocenie pacjenta na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (PPS vs BSC).

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o 9,8 cm³, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o 7,6 cm³. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm³ w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm³. Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia (-0,8 vs -0,5).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o 20,4 cm³, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o 2,1 cm³. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm³ w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm³. Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do poprawy snu. Natomiast w przypadku poprawy stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

W badaniu *Sant 2003* porównanie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu z osobami otrzymującymi BSC wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia ocena parcia na mocz, średnia dobowa częstość, średni wskaźnik objawów IC, średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC, średni wskaźnik IC w skali Wisconsin).

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,64 [95% CI: 0,30; 1,40]), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,56 [95% CI: 0,16; 1,97]);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,56 [95% CI: 0,25; 1,28]);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ból głowy, nudności, niestrawność, zwiększona potliwość, poważne wahania nastroju, myśli samobójcze, biegunka, poważna biegunka, silny ból stawów, wysypka skórna na rękach, świąd, wymioty, niedrożność jelit, żółtaczkę, próba samobójcza, podekscytowanie, ruchy gałek ocznych, bezsenność, wysypka, powiększenie znamion, zwiększenie nokturii, pogorszenie odczuwania bólu, brak menstruacji, nagła potrzeba po dawce leku, świąd pochwy, drożdżycę pochwy, suchość błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, łzawienie oczu).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była niska w obu grupach terapeutycznych. W badaniu *Mulholland 1990* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu (6%) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących BSC (13%). Utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 1 pacjenta z grupy leczonej PPS (1,9%) oraz u 2 chorych otrzymujących BSC (3,6%).

Również w badaniu *Parsons 1993* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu (9%) względem grupy pacjentów stosujących BSC (14%). W próbie klinicznej *Parsons 1993* utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 3 pacjentów z grupy PPS (4,1%) oraz u 5 chorych otrzymujących BSC (6,8%).

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej

Dodatkową ocenę skuteczności klinicznej polisiarczanu pentozanu sodu w populacji pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przeprowadzono w oparciu o wyniki badań: *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009*.

W badaniu *Sand 2008* wykazano istotne statystycznie zwiększenie satysfakcji z leczenia przy zastosowaniu polisiarczanu pentozanu sodu w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja objawów w skali ICSI) względem pacjentów, u których nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Odnotowano znamienne statystycznie dodatnią korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie w skali ICSI a satysfakcją z zastosowanego leczenia. Należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie oraz satysfakcja pacjenta z zastosowanego leczenia ma istotne znaczenie kliniczne w postępowaniu z pacjentami z IC/BPS.

W populacji pacjentów z IC/BPS zaburzenia seksualne występują w nasileniu od umiarkowanego do ciężkich, mają one znaczący wpływ na jakość życia. Autorzy pracy *Nickel 2008a* wykazali, iż zmniejszenie nasilenia objawów w skali ICSI wiązało się z poprawą raportowanych przez pacjentów wyników funkcjonowania seksualnego.

W publikacji *Nickel 2008b* wykazano, że rozpoczęcie leczenia PPS w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zdiagnozowania IC/BPS może być związane z uzyskaniem większej poprawy objawów w skali ICSI u pacjenta oraz z uzyskaniem większej poprawy odnośnie niepokojących go objawów (ICPI). Natomiast autorzy badania *Nickel 2009* wskazali, że redukcja objawów związanych z IC/BPS może być związana z raportowaną przez pacjentów poprawą w ocenie snu oraz jakości życia.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy *elmiron*[®] jest lekiem o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa. W Charakterystyce Produktu Leczniczego *elmiron*[®] nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego, co oznacza, że raportowane dolegliwości pojawiały się rzadziej niż u 1/10 leczonych. Z kolei, na stronach FDA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Natomiast, na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisirczan pentozanu sodu, szczególnie po długotrwałym stosowaniu dużych dawek leku.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki badań długoterminowych. W badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła <4%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, biegunka, nudności, ból głowy oraz wysypka. W badaniu *Hanno 1997* najwyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie odnotowano przed w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W okresie obserwacji 0-3 miesięcy 1239 pacjentów przerwało leczenie.

Efektywność praktyczna

W ramach oceny efektywności praktycznej analizie poddano wyniki badań *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*. Celem badania *Hanno 1997* była długoterminowa, obejmująca około 10 lat, ocena skuteczności polisirczanu pentozanu sodu w populacji pacjentów z IC/BPS. Badanie *Hanno 1997* przedstawia ocenę 2809 pacjentów stosujących produkt leczniczy *elmiron*. Na podstawie danych z badania *Hanno 1997* wykazano, że stosowanie polisirczanu pentozanu sodu jest związane z uzyskaniem poprawy w zakresie typowych objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. Niektóre objawy ulegały poprawie w ciągu pierwszych 5 miesięcy stosowania PPS, jednak większość objawów dalej wykazywała poprawę zarówno w zakresie stopnia nasilenia, jak również w zakresie odsetka osób pozytywnie reagujących na leczenie w ciągu 1-2 lat. Natomiast w populacjach pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie polisirczanem pentozanu sodu >90 miesięcy nie odnotowano dalszej poprawy, jak również pogorszenia wartości objawów.

W publikacji *Jepsen 1998* zaprezentowano długoterminowe wyniki skuteczności terapii PPS stosowanej przez 97 pacjentów. Pacjenci przyjmowali polisirczan pentozanu sodu do 116 miesięcy. Na podstawie długoterminowej oceny wykazano, iż ok. 6,2%-18,7% pacjentów z IC/BPS uzyskało korzyści ze stosowania polisirczanu pentozanu sodu. Nie odnotowano korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami ocenianymi na wejściu do badania a czasem trwania leczenia z zastosowaniem polisirczanu pentozanu sodu, za wyjątkiem słabej korelacji ($p=0,0439$) pomiędzy czasem trwania badania a odczuwaniem stałego bólu.

Wnioski końcowe

IC/BPS jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet, przy czym IC należy zaliczyć do chorób ultrarzadkich (nie więcej niż 800 chorych w Polsce). Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napełnianiem pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia). Objawy IC/BPS wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, vitalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci z IC/BPS cechują się również niższą produktywnością pracy, co przypisuje się objawom choroby.

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie IC/BPS. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i ich negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.

Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są amitryptylina oraz hydroksyzyna. Zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC/BPS. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC/BPS miałoby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Produkt leczniczy *elmiron* jest zatem obecnie jedyną dostępną opcją leczniczą zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z IC/BPS. W badaniach klinicznych PPS wykazał znaczną redukcję objawów związanych z IC/BPS (ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość i nokturia). PPS posiada korzystny profil bezpieczeństwa; zarówno rodzaj, jak i ilość zdarzeń niepożądanych są porównywalne z tymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących BSC.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu *elmiron* umożliwi dostęp pacjentów z IC/BPS do skutecznej oraz bezpiecznej terapii. Objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3, 4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [5];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego elmiron® (substancja czynna: polisiarczan pentozanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) 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.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Norameda UAB*.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego – analiza główna (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy na zespół bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Komparatory	Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. <i>best supportive care</i> , BSC)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>); Ogólna poprawa w ocenie badacza; Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu; Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz; Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia); Jakość życia; Ocena parametrów urodynamicznych. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; Zdarzenia niepożądane ogółem; Poszczególne zdarzenia niepożądane; Parametry laboratoryjne. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT) <p>W ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna, analizy dodoatkowe) badania retrospektywne oraz badania prospektywne bez grupy kontrolnej.</p>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Jezyk	Angielski, Polski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Przegląd badań wtórnych** (Rozdział 2) opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S);
- Dodatkowa analiza efektywności klinicznej** dla polisiarczanu pentozanu sodu na podstawie badań trwających powyżej 6 miesięcy, dotarczających istotnych informacji na temat jakości życia, problemów ze snem, funkcjonowaniem seksualnym;
- Analiza efektywności praktycznej** dla polisiarczanu pentozanu sodu (odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania długoterminowe trwające co najmniej 6 miesięcy, bez grupy kontrolnej);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - Profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA itp.;
 - Opublikowane badania długoterminowe, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych

lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy *elmiron*®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 11.1. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 01.07.2020 r.

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K., J.P.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (W.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO zostaną przedstawione w rozdziale „Opublikowane przeglądy systematyczne” do niniejszego dokumentu.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed;*
 - *Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);*
 - *EMBASE;*
- serwisy internetowe:
 - *EMA (European Medicine Agency);*
 - *FDA (Food and Drug Administration);*
 - *URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).*
- rejestry badań klinicznych:
 - *www.clinicaltrials.gov.*
 - *www.clinicaltrialsregister.eu.*

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo spełniających kryteria włączenia doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 11.1. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 01.07.2020.

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K., J.P.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (W.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „elmiron OR pentosan sulfuric poliester OR pentosan polysulfate”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov odnaleziono 8 rekordów, spośród których 4 posiadających status badań zakończonych (*completed*, w tym 2 z wynikami), 1 zawieszona (*suspended*), 1 z rozpoczętą fazą rekrutacji (*recruiting*), 2 przerwane z wynikami (*terminated*, w tym 1 z wynikami).

Zidentyfikowano jedno badanie, które zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu w dodatkowej analizie efektywności klinicznej: badanie Nickel 2015 (NCT00086684).

W wyniku przeszukiwania rejestru clinicaltrialsregister.eu na dzień 01.07.2020 r. odnaleziono 4 rekordy, spośród których żaden nie odnosił się do ocenianej interwencji w populacji dorosłych pacjentów z IC/BPS.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w Załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na

wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w Załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration [5], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [10].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 11.10.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [5, 8, 11, 12].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [5]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [5] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [5]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć

znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [5]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [5, 15].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (*Cook 1997*) [14]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono do dnia 01.07.2020. Zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu zgodnie z PICO: *Hwang 1997* [16], *Dimitrakov 2007* [17], *Giannatoni 2012* [18], *Santos 2018* [19] oraz *Vanophoven 2019* [20].

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 2. Podsumowanie metodyki oraz wyniki przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																	
<p>Hwang 1997 [16]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IA</p>	<p>Cel: ocena efektywności polisarczanu pentozanu sodu w porównaniu z BSC w leczeniu IC/BPS</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: bazy danych MEDLINE, Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts (IPA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Medline – od stycznia 1966 r. do czerwca 1994 r., Excerpta Medica: od stycznia 1988 r. do czerwca 1994 r., IPA: od stycznia 1973 r. do czerwca 1994 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: dorośli pacjenci wykazujący jeden lub więcej z symptomów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (ból, parcie na mocz, częstotliwość, nokturia) przez co najmniej 12 miesięcy, bez negatywnych wyników badania moczu i cytologii Interwencja: PPS w dawce dziennej min. 300 mg podawany doustnie i przez co najmniej 8 tygodni Komparatory: BSC Metodyka: prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badania porównawcze w języku angielskim Punkty końcowe: ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość, nokturia 	<p>Włączone badania: 4 prospektywne badania kliniczne (<i>Parsons i Mulholland 1987, Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993</i>)</p> <p>Wyniki: analizę punktu końcowego: ocena bólu przeprowadzono w oparciu o wszystkie 4 badania (n=398).</p>																																																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Ból</th> </tr> <tr> <th>Badanie</th> <th>N</th> <th>Osoby reagujące na leczenie</th> <th>Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)</th> <th>Ogółem</th> <th>Różnica %, (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><i>Parsons 1993</i></td> <td>PPS</td> <td>24*</td> <td>50*</td> <td>74</td> <td rowspan="3">20,2 (4,8; 35,8); NNT=5</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>12*</td> <td>62*</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>41</td> <td>107</td> <td>148</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>Holm-Bentzen 1987</i></td> <td>PPS</td> <td>22</td> <td>30</td> <td>52</td> <td rowspan="3">8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>18</td> <td>35</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>40</td> <td>65</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>Parsons, Mulholland 1987</i></td> <td>PPS</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>27</td> <td rowspan="3">29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>3</td> <td>17</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>15</td> <td>32</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><i>Mulholland 1990</i></td> <td>PPS</td> <td>14</td> <td>37</td> <td>51</td> <td rowspan="3">12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>7</td> <td>40</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>21</td> <td>77</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Razem</td> <td>PPS</td> <td>76</td> <td>128</td> <td>204</td> <td rowspan="3">16,6 (8,0; 25,2); NNT=7</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>41</td> <td>153</td> <td>194</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>117</td> <td>281</td> <td>398</td> </tr> </tbody> </table>			Ból						Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)	Ogółem	Różnica %, (95% CI)	<i>Parsons 1993</i>	PPS	24*	50*	74	20,2 (4,8; 35,8); NNT=5	BSC	12*	62*	74	Ogółem	41	107	148	<i>Holm-Bentzen 1987</i>	PPS	22	30	52	8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12	BSC	18	35	53	Ogółem	40	65	105	<i>Parsons, Mulholland 1987</i>	PPS	12	15	27	29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4	BSC	3	17	20	Ogółem	15	32	47	<i>Mulholland 1990</i>	PPS	14	37	51	12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8	BSC	7	40	47	Ogółem	21	77	98	Razem	PPS	76	128	204	16,6 (8,0; 25,2); NNT=7	BSC	41	153	194	Ogółem	117	281
Ból																																																																																				
Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)	Ogółem	Różnica %, (95% CI)																																																																															
<i>Parsons 1993</i>	PPS	24*	50*	74	20,2 (4,8; 35,8); NNT=5																																																																															
	BSC	12*	62*	74																																																																																
	Ogółem	41	107	148																																																																																
<i>Holm-Bentzen 1987</i>	PPS	22	30	52	8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12																																																																															
	BSC	18	35	53																																																																																
	Ogółem	40	65	105																																																																																
<i>Parsons, Mulholland 1987</i>	PPS	12	15	27	29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4																																																																															
	BSC	3	17	20																																																																																
	Ogółem	15	32	47																																																																																
<i>Mulholland 1990</i>	PPS	14	37	51	12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8																																																																															
	BSC	7	40	47																																																																																
	Ogółem	21	77	98																																																																																
Razem	PPS	76	128	204	16,6 (8,0; 25,2); NNT=7																																																																															
	BSC	41	153	194																																																																																
	Ogółem	117	281	398																																																																																

Analizę punktu końcowego: ocena parcia na mocz przeprowadzono na podstawie danych z 3 badań (n=306).

Parcie na pęcherz moczowy					
Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)	Ogółem	Różnica %, (95% CI)
Parsons1993	PPS	22	52	74	12,1 (-3,0; 27); NNT=9
	BSC	13	61	74	
	Ogółem	35	113	148	
Parsons, Mulholland 1987	PPS	12	20	32	19,6 (-8,0, 47); NNT=6
	BSC	5	23	28	
	Ogółem	17	43	60	
Mulholland 1990	PPS	11	40	51	10,9 (-7,0; 29); NNT=10
	BSC	5	42	47	
	Ogółem	16	82	98	
Razem	PPS	45	112	157	12,9 (1,0; 25); NNT=8
	BSC	23	126	149	
	Ogółem	68	238	306	

Analizę punktu końcowego: częstotliwość oddawania moczu przeprowadzono na podstawie danych z 2 badań (n=160).

Częstotliwość oddawania moczu					
Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)	Ogółem	Różnica %, (95% CI)
Holm-Bentzen 1987	PPS	23	11	34	12,8 (-19; 44); NNT=8
	BSC	17	14	31	
	Ogółem	40	25	65	
Parsons,	PPS	20	29	49	

Mulholland 1987	BSC	10	36	46	19,1
	Ogółem	30	65	95	(-2; 40); NNT=6
Razem	PPS	43	40	83	16,7
	Placebo	27	50	77	(2,3; 31,1); NNT=6
	Ogółem	70	90	160	

Analizę punktu końcowego: nokturia przeprowadzono na podstawie danych z 1 badania (n=106).

Nokturia					
Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie)	Ogółem	Różnica %, (95% CI)
Holm-Bentzen 1987	PPS	25	27	52	-1,0 (-19,8; 21,8)
	BSC	26	27	53	
	Ogółem	51	54	106	

Wartości P testów homogeniczności nie były istotne statystycznie. Średnie oceny jakości dla badań wynosiły między 48,1% a 65,6%. Zgodność ocen w badaniach wyniosła 0,96.

Wnioski: PPS wykazuje większą niż placebo skuteczność w odniesieniu do bólu, parcia na mocz i częstotliwość oddawania moczu, nie ma natomiast istotnie różniącego się wpływu na nokturie w przebiegu IC/BPS.

Dimitrakov 2007 [17]

Podtyp badania w AOTMiT: IA

Cel: oszacowanie efektywności farmakoterapii w leczeniu IC/BPS, określenie efektu wielkości z badań RCT i rozpoczęcie informowania o konsensusie klinicznym co do skuteczności terapii IC/BPS

Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą

- **Populacja:** dorośli pacjenci z IC/BPS
- **Interwencja:** PPS podawany doustnie
- **Komparatory:** BPS, aktywna kontrola
- **Metodyka:** randomizowane, podwójnie zaślepiene,

Włączone badania: w odniesieniu do PPS: 6 badań (5 prowadzonych metodą grup równoległych: *Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993 Sant 2003, Sairanen 2005* oraz 1 prowadzone metodą próby krzyżowej: *Parsons, Mulholland 1987*) obejmujących łącznie 633 pacjentów.

Wyniki zamieszczono w poniższych tabelach.

Badanie, N	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla punktów końcowych			
	Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na mocz	Częstotliwość

	<p>Źródła informacji: bazy danych PubMed, EMBASE, CINAHL, Healthstar, Current Contents, Web of Science, PsychInfo, Science Citation Indexes, Cochrane Collaboration Reviews</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1966 do 2007 roku; PubMed (1966-2007), EMBASE (1988-2007), CINAHL (1982-2007), Healthstar (1975-2000), Current Contents (2000-2007), Web of Science (1980-2007), PsychInfo (1967-2007), Science Citation Indexes (1996-2007), Cochrane Collaboration Reviews (1993-2007)</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>kontrolowane placebo badania kliniczne prowadzone metodą grup równoległych lub metodą próby krzyżowej (cross-over)</p> <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe: wskaźnik objawów, ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu 	<table border="1"> <tr> <td>Holm-Bentzen 1987, N=115</td> <td>-</td> <td>Raportowany jako nieefektywny</td> <td>Raportowany jako nieefektywny</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Parsons, Mulholland 1987, N=75</td> <td>-</td> <td>-0,74 (-1,3; -0,14)</td> <td>-0,62 (-1,14; -0,10)</td> <td>-0,51 (-1,06; 0,03)</td> </tr> <tr> <td>Mulholland 1990, N=110</td> <td>-</td> <td>-0,15 (-0,53 ; 0,22)</td> <td>Raportowany jako nieefektywny</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Parsons 1993, N=148</td> <td>-</td> <td>Raportowany jako efektywny</td> <td>Raportowany jako efektywny</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sant 2003, N=121</td> <td>-0,26 (-0,77; 0,25)</td> <td>-0,11 (-0,62 ; 0,40)</td> <td>0,06 (-0,45 ; 0,56)</td> <td>0,06 (-0,45 ; 0,57)</td> </tr> <tr> <td>Sairanen 2005, N=64</td> <td>-0,89 (-1,50; -0,28)</td> <td>-0,49 (-1,01; 0,04)</td> <td>-</td> <td>-0,27 (-0,85; 0,31)</td> </tr> </table>	Holm-Bentzen 1987, N=115	-	Raportowany jako nieefektywny	Raportowany jako nieefektywny	-	Parsons, Mulholland 1987, N=75	-	-0,74 (-1,3; -0,14)	-0,62 (-1,14; -0,10)	-0,51 (-1,06; 0,03)	Mulholland 1990, N=110	-	-0,15 (-0,53 ; 0,22)	Raportowany jako nieefektywny	-	Parsons 1993, N=148	-	Raportowany jako efektywny	Raportowany jako efektywny	-	Sant 2003, N=121	-0,26 (-0,77; 0,25)	-0,11 (-0,62 ; 0,40)	0,06 (-0,45 ; 0,56)	0,06 (-0,45 ; 0,57)	Sairanen 2005, N=64	-0,89 (-1,50; -0,28)	-0,49 (-1,01; 0,04)	-	-0,27 (-0,85; 0,31)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Holm-Bentzen 1987</td> <td>1,25 (0,76; 2,04)</td> </tr> <tr> <td>Mulholland 1990</td> <td>1,84 (0,81; 4,17)</td> </tr> <tr> <td>Parsons, Mulholland 1987</td> <td>2,67 (1,20; 5,91)</td> </tr> <tr> <td>Parsons 1993</td> <td>2,15 (1,21; 3,82)</td> </tr> <tr> <td>Sant 2003</td> <td>1,91 (1,00; 3,64)</td> </tr> <tr> <td>Razem</td> <td>1,78 (1,34; 2,35)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego	Holm-Bentzen 1987	1,25 (0,76; 2,04)	Mulholland 1990	1,84 (0,81; 4,17)	Parsons, Mulholland 1987	2,67 (1,20; 5,91)	Parsons 1993	2,15 (1,21; 3,82)	Sant 2003	1,91 (1,00; 3,64)	Razem	1,78 (1,34; 2,35)	<p>Wnioski: na podstawie modelu efektów losowych, estymowany efekt terapii PPS sugeruje wystąpienie korzyści, z ryzykiem względnym 1,78 wystąpienia poprawy w badanych objawach (95% przedział ufności, 1,34-2,35). Nie wykazano heterogeniczności wyników (p=0,47). Polisiarczan pentozanu sodu przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS.</p>
Holm-Bentzen 1987, N=115	-	Raportowany jako nieefektywny	Raportowany jako nieefektywny	-																																													
Parsons, Mulholland 1987, N=75	-	-0,74 (-1,3; -0,14)	-0,62 (-1,14; -0,10)	-0,51 (-1,06; 0,03)																																													
Mulholland 1990, N=110	-	-0,15 (-0,53 ; 0,22)	Raportowany jako nieefektywny	-																																													
Parsons 1993, N=148	-	Raportowany jako efektywny	Raportowany jako efektywny	-																																													
Sant 2003, N=121	-0,26 (-0,77; 0,25)	-0,11 (-0,62 ; 0,40)	0,06 (-0,45 ; 0,56)	0,06 (-0,45 ; 0,57)																																													
Sairanen 2005, N=64	-0,89 (-1,50; -0,28)	-0,49 (-1,01; 0,04)	-	-0,27 (-0,85; 0,31)																																													
Badanie	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego																																																
Holm-Bentzen 1987	1,25 (0,76; 2,04)																																																
Mulholland 1990	1,84 (0,81; 4,17)																																																
Parsons, Mulholland 1987	2,67 (1,20; 5,91)																																																
Parsons 1993	2,15 (1,21; 3,82)																																																
Sant 2003	1,91 (1,00; 3,64)																																																
Razem	1,78 (1,34; 2,35)																																																
<p>Giannatoni 2012 [18]</p> <p>Podtyp badania w AOTMIT: IA</p>	<p>Cel: określenie efektu wielkości z badań RCT w celu osiągnięcia porozumienia co do skuteczności różnych metod leczenia IC/BPS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: pacjenci ze stwierdzonymi IC/BPS Interwencja: PPS podawany doustnie 	<p>Włączone badania: 11 badań klinicznych odnoszących się do PPS podawanego drogą doustną (5 randomizowanych: Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Nickel 2005, Van Ophoven 2005 i 6 nierandomizowanych: Hanno 1997, Jepsen 1998, Nickel 2008, Sand 2008, Chuang 2009, Al-Zahrani, Gajewski 2011)</p>																																														

Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą

Źródła informacji: baza danych MEDLINE wraz z referencjami znalezionych w niej publikacji

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1990 r. do września 2010 r.

Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska

- **Komparatory:** BSC lub różne dawki PPS, lub PPS z hydroksyzyną/heparyną, lub hydroksyzyna
- **Metodyka:** randomizowane i nierandomizowane badania kontrolne w języku angielskim
- **Punkty końcowe:** w badaniach randomizowanych ocenie poddawano wskaźnik objawów ICSI, ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, zaś w przypadku badań nierandomizowanych analizowano ogólną syntezę wyników

Wyniki: w przypadku badań randomizowanych podawano standaryzowane średnie różnice w zakresie punktów końcowych dla efektów terapii PPS w porównaniu z komparatorami.

Badanie	Komparator	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla punktów końcowych			
		Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na pęcherz	Częstotliwość
<i>Mulholland 1990</i> , N=110	BSC	-	- 0,15 (- 0,53 ; 0,22)	Raportow any jako nieefekty wny	-
<i>Parsons 1993</i> , N=148	BSC	-	Rap orto wan y jako efek tyw ny	Raportow any jako efektywny	-
<i>Sant 2003</i> , N=121	Hydroksyzyna/ PPS/BSC/hydro ksyzyna wraz z PPS	-0,26 (-0,77; 0,25)	- 0,11 (- 0,62 ; 0,40)	0,06 (-0,45; 0,56)	0,06 (-0,45; 0,57)
<i>Nickel 2005</i> , N=380	PPS 300 mg vs 600 mg vs 900 mg	-	-	-	-
<i>Van Ophoven 2005</i> , N=58	PPS wraz z heparyną vs wyłącznie PPS	-	-4,4 (- 5,5; -3,3)	0,22 (-0,38; 0,84)	-2,72 (-3,56; -1,88)

Dla badań nierandomizowanych przedstawiono ogólną syntezę wyników w zakresie rozważanych punktów końcowych.

Badanie	Synteza wyników dla punktów końcowych			
	Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na pęcherz	Częstotliwość oddawania moczu
Hanno 1997 , N=2809	Niestandardowy kwestionariusz	VAS (1=najlepszy, 10=najgorszy) : 6,9-4,6; 50% pozytywnych odpowiedzi między 0 a 5 miesiącem	VAS (1=najlepszy, 3=najgorszy): 2,3-1,6 (dla leczenia trwającego 11 miesięcy); 47% pozytywnych odpowiedzi między 0 a 5 miesiącem	Częstotliwość oddawania moczu (dla leczenia trwającego do 17 miesięcy): 14,2-12,4 / dziennie – u pacjentów oddających mocz od 8 do 24 razy dziennie; u pacjentów oddających mocz częściej zaobserwowano podobny trend
Jepsen 1998 , N=97	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności
Nickel 2008 , N=128	ICSI i ICPI: istotna poprawa we wczesnej fazie terapii	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Sand 2008 , N=128	ICSI: co najmniej 30% zmniejszenie w grupie 49 pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź (42%; p<0,0001)	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Chuang 2009 , N=24	ICSI: statystycznie istotna poprawa	Statystycznie istotne	Statystycznie istotne zmniejszenie	Statystycznie istotne zmniejszenie

				zmniejszenie bólu	parcia na pęcherz	częstotliwości oddawania moczu
		Al-Zahrani, Gajewski 2011, N=271	GRA: 50% poprawa u 147 pacjentów; w grupie pacjentów przyjmujących PPS dłużej niż 12 miesięcy poprawa była większa, lecz wynik nieistotny statystycznie (p=0,09)	Brak istotności statystycznej	Brak istotności statystycznej	Brak istotności statystycznej
<p>Wnioski: istnieją ograniczone wyniki dla różnych terapii IC/BPS związane z dużą heterogenicznością w metodologii, ocenie objawów, a także ustalaniu długości leczenia i kontynuacji badań, zarówno wśród badań randomizowanych jak i nierandomizowanych. Stosowanie PPS w leczeniu IC/BPS wiąże się z korzyściami u części pacjentów, szczególnie w zakresie redukcji bólu i zmniejszenia wskaźnika objawów ICSI.</p>						
<p>Santos 2018 [19]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IB</p>	<p>Cel: ocena wpływu doustnej farmakoterapii na symptomy IC/BPS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: kobiety z IC/BPS leczone farmakologicznie • Interwencja: PPS • Komparatory: BSC lub PPS w różnych dawkach, lub PPS z hydroksyzyną, lub hydroksyzyna, lub PPS + BSC/PPS dopęcherzowo • Metodyka: randomizowane badania kontrolne 	<p>Włączone badania: W przeglądzie uwzględniono 5 badań odnoszących się do PPS obejmujących łącznie 1084 pacjentów (<i>Nickel 2005, Mulholland 1990, Sant 2003, Nickel 2015, David 2008</i>).</p>	<p>Wyniki: W badaniu <i>Nickel 2005</i> włączono 380 pacjentów i testowano trzy dawki PPS: 300, 600 i 900 mg przez 32 tygodnie. Wskaźnik objawów ICSI uległ znacznej, istotnej statystycznie poprawie po 32 tygodniach dla wszystkich dawek PPS. Wskazano, że większy wpływ na efekty terapeutyczne ma długość terapii, nie zaś dawka leku.</p>	<p>W badaniu <i>Mulholland 1990</i> porównano 3-miesięczne terapie PPS vs. BSC. Ogólna poprawa większa niż 25% wystąpiła u 28% pacjentów leczonych PPS i tylko u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Uznano PPS za bezpieczny oraz skuteczniejszy niż placebo.</p>	
	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: bazy danych <i>PubMed, Embase i Lilacs</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od kwietnia 1998 r. do kwietnia 2016 r.</p>					

	<p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe: wskaźnik objawów ICSI, ocena objawów GRA 	<p>W badaniu <i>Sant 2003</i> oceniano skuteczność PPS i hydroksyzyny. Odpowiedź na leczenie w grupie leczonej PPS wyniosła 34% w porównaniu do 18% wśród pacjentów nieleczonych ($p=0,064$). Stwierdzono, iż leczenie PPS przynosi korzyści jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z IC.</p> <p>W badaniu <i>Nickel 2015</i> testowano PPS w dawkach 100 i 300 mg w porównaniu z BSC przez 24 tygodnie. Nie odnotowano różnicy między grupami otrzymującymi PPS i BSC w odniesieniu do głównego punktu końcowego, tj. 30% poprawy w zakresie wskaźnika objawów ICSI.</p> <p>W badaniu <i>David 2008</i> 41 kobiet ze zdiagnozowanym IC uprzednio leczone PPS dopęcherzowo otrzymywały PPS lub placebo doustnie. Wykazano, że najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą terapią było połączenie PPS podawanego doustnie i dopęcherzowo.</p> <p>Wnioski: w nawiązaniu do przeprowadzonego przeglądu systematycznego, PPS jest jedną z najlepszych spośród dostępnych opcji farmakologicznego leczenia objawów IC/BPS.</p>																												
<p>Van Ophoven 2019 [20]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IA</p>	<p>Cel: ocena skuteczności PPS w leczeniu pacjentów z IC/BPS w oparciu o badania RCT</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: bazy danych <i>PubMed</i>, <i>Medline</i> i <i>Cochrane Library</i>, rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2018 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: pacjenci z diagnozą IC potwierdzoną cystoskopią lub badaniem klinicznym Interwencja: PPS podawany doustnie Komparatory: BSC Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepione badania kontrolowane placebo Punkty końcowe: wskaźnik objawów ICSI, ból, parcie na pęcherz 	<p>Włączone badania: 6 badań RCT obejmujących łącznie 820 pacjentów (<i>Holm-Bentzen 1987</i>, <i>Parsons 1987</i>, <i>Mulholland 1990</i>, <i>Parsons 1993</i>, <i>Sant 2003</i>, <i>Nickel 2015</i>)</p> <p>Wyniki zamieszczono w poniższych tabelach.</p> <table border="1" data-bbox="1223 1002 2000 1378"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Parametr</th> <th>Różnica korzyści (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Holm-Bentzen 1987</i></td> <td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td> <td>0,066 (-0,087; 0,218)</td> <td>0,398</td> </tr> <tr> <td><i>Parsons 1987</i></td> <td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td> <td>0,233 (0,037; 0,428)</td> <td>0,020</td> </tr> <tr> <td><i>Mulholland 1990</i></td> <td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td> <td>0,153 (0,005; 0,300)</td> <td>0,042</td> </tr> <tr> <td><i>Parsons 1993</i></td> <td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td> <td>0,162 (0,026; 0,298)</td> <td>0,019</td> </tr> <tr> <td><i>Sant 2003</i></td> <td>Wskaźnik objawów GRA</td> <td>0,162 (0,008; 0,315)</td> <td>0,039</td> </tr> <tr> <td><i>Nickel 2015</i></td> <td>Wskaźnik objawów GRA</td> <td>0,047 (-0,072; 0,167)</td> <td>0,440</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Parametr	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p	<i>Holm-Bentzen 1987</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,066 (-0,087; 0,218)	0,398	<i>Parsons 1987</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,233 (0,037; 0,428)	0,020	<i>Mulholland 1990</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,153 (0,005; 0,300)	0,042	<i>Parsons 1993</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,162 (0,026; 0,298)	0,019	<i>Sant 2003</i>	Wskaźnik objawów GRA	0,162 (0,008; 0,315)	0,039	<i>Nickel 2015</i>	Wskaźnik objawów GRA	0,047 (-0,072; 0,167)	0,440
Badanie	Parametr	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p																												
<i>Holm-Bentzen 1987</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,066 (-0,087; 0,218)	0,398																												
<i>Parsons 1987</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,233 (0,037; 0,428)	0,020																												
<i>Mulholland 1990</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,153 (0,005; 0,300)	0,042																												
<i>Parsons 1993</i>	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,162 (0,026; 0,298)	0,019																												
<i>Sant 2003</i>	Wskaźnik objawów GRA	0,162 (0,008; 0,315)	0,039																												
<i>Nickel 2015</i>	Wskaźnik objawów GRA	0,047 (-0,072; 0,167)	0,440																												

Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):
Krytycznie niska

moczowy, ogólna ocena
objawów GRA

Razem	0,124 (0,064; 0,183)	0,000
-------	----------------------	-------

Wyniki w zakresie punktu końcowego: ból		
Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p
<i>Holm-Bentzen 1987</i>	0,064 (-0,110; 0,237)	0,473
<i>Parsons 1987</i>	0,235 (0,063; 0,407)	0,007
<i>Mulholland 1990</i>	0,134 (-0,011; 0,280)	0,070
<i>Parsons 1993</i>	0,203 (0,062; 0,343)	0,005
<i>Nickel 2015</i>	-0,006 (-0,131; 0,119)	0,929
Razem	0,121 (0,030; 0,211)	0,009
Wyniki w zakresie punktu końcowego: parcie na moc		
Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p
<i>Parsons 1987</i>	0,181 (-0,004; 0,365)	0,055
<i>Mulholland 1990</i>	0,114 (-0,016; 0,245)	0,087
<i>Parsons 1993</i>	0,122 (-0,014; 0,257)	0,079
<i>Nickel 2015</i>	0,028 (-0,095; 0,152)	0,652
Razem	0,099 (0,029; 0,168)	0,005

Przeprowadzono metaanalizę efektu terapeutycznego badanego ogólną oceną objawów GRA, której wynikiem był wskaźnik ryzyka (korzyści) na poziomie 2,085 (95% CI: 1,464-2,967).

Badanie	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
<i>Parsons 1987</i>	2,434 (1,060; 5,591)	0,036
<i>Mulholland 1990</i>	2,222 (0,983; 5,023)	0,055
<i>Parsons 1993</i>	2,000 (1,083; 3,694)	0,027
<i>Sant 2003</i>	1,911 (1,004; 3,637)	0,049
Razem	2,085 (1,464; 2,967)	0,000

Wnioski: terapia PPS jest bardziej efektywna niż placebo w leczeniu objawów IC/BPS takich jak ból, parcie na mocę czy częstotliwość oddawania moczu. Przyczynia się również do istotnej klinicznie poprawy wskaźników objawów ICSI i GRA. Leczenie PPS stanowi ważną opcję terapeutyczną dla pacjentów z objawami IC/BPS.

*W przeglądzie *Hwang 1997* błędnie zaraportowano dane z badania *Parson 1993* w zakresie oceny bólu (osoby reagujące na leczenie: 28 vs 13 oraz nieodpowiadające: 46 vs 61 odpowiednio dla PPS oraz BSC). W tabeli zostały zamieszczone poprawne wartości raportowane w publikacji źródłowej (*Parson 1993*).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne randomizowane badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie (*elmiron*®) w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie) z wybranym komparatorem tj. placebo (brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego, bez zastosowania farmakoterapii doustnej) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS, ang. *bladder pain syndrome /interstitial cystitis*).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990* [21], *Parsons 1993* [22] oraz *Sant 2003* [23].

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy: badanie *Parsons 1987* [24] oraz badanie *Nickel 2015* [26]. W próbie klinicznej *Parsons 1987* oceniana interwencja (polisiarczan pentozanu sodu) była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka. Autorzy pracy *Parsons 1987* nie przedstawili jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatne dawkowanie [mieszane dawkowanie]). Natomiast do badania *Nickel 2015* włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego *elmiron* (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatną populację). Charakterystyka pacjentów włączonych do pracy *Nickel 2015* była szersza niż wskazanie rejestracyjne dla leku *elmiron*, ponieważ nie objęto kryteriami włączenia obecności glomerulacji lub obecności wrzodów Hunnera. Ponadto do próby klinicznej *Nickel 2015* włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również (zamierzone lub nie) leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC.

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o przeprowadzeniu analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze wyniki z 5 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990*, *Parsons 1993*, *Sant 2003*, *Parsons 1987* oraz *Nickel 2015*. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości zamieszczono w Załączniku w Rozdziale 11.7.

Ponadto w ramach wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania retrospektywne, opracowane na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008* [28], *Nickel 2008a* [29], *Nickel 2008b* [30] oraz *Nickel 2009* [31]). Wyniki z badań retrospektywnych, w których analizowano stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w dawce 300 mg/dzień w odniesieniu do istotnych aspektów związanych z jakością życia przedstawiono w dodatkowej analizie efektywności klinicznej (Rozdział 5).

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe tj. *Hanno 1997* [40] i *Jepsen 1998* [41], których wyniki uwzględniono w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa (Rozdział 7.5) i skuteczności praktycznej (Rozdział 6).

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w Załącznikach 11.3, 11.4, 11.5, 11.6).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOZANU SODU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZESPOŁEM BOLESNEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO – ANALIZA GŁÓWNA

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990* [21], *Parsons 1993* [22] oraz *Sant 2003* [23].

W zidentyfikowanych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*, *Sant 2003*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu względem placebo u osób dorosłych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w pracach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* dotyczą 3 miesięcy leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Sant 2003* odnoszą się do 6 miesięcy leczenia. W ramach odnalezionych badań oceniano efekty leczenia analizowanej interwencji tj. polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie (*elmiron*®) w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie).

Wszystkie odnalezione badania były wielośrodkowymi, randomizowanymi, prospektywnymi badaniami podwójnie zaślepienymi (*double-blind*). Włączone próby kliniczne zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Badanie *Sant 2003* zostało zaprojektowane jako badanie wieloczynnikowe (ang. *factorial study*) 2 x 2. W badaniu o schemacie czynnikowym jednocześnie bada się wpływ więcej niż jednej interwencji. W badaniu *Sant 2003* w przypadku analizy czynnikowej oceniano 4 schematy: hydroksyzynę + placebo, hydroksyzynę + PPS, PPS + placebo oraz PPS + hydroksyzynę. A zatem nie było możliwości wyodrębnienia grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie ocenianą interwencję (PPS) oraz komparator (BSC). W związku z powyższym w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z placebo w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dostępne dla ramienia PPS oraz ramienia BSC przed przeprowadzeniem analizy czynnikowej.

Badania *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* stanowią główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej polisiarczan pentozanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego. Włączone badania zostały porównane pod względem zastosowanej metodyki, populacji, interwencji i komparatora. Szczegółowe porównanie badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 11.3.

Tabela 3. Analiza heterogeniczności badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* włączonych do analizy efektywności klinicznej w leczeniu polisarczan pentozanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego

Charakterystyka badania	<i>Mulholland 1990</i>	<i>Parsons 1993</i>	<i>Sant 2003</i>
Metodyka			
Randomizacja	TAK	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK (<i>double-blind</i>)	TAK (<i>double-blind</i>)	TAK (<i>double-blind</i>)
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)
Utrata z badania	5,6% vs 16,1%	12% vs 12%	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.
I rzędowy punkt końcowy	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 7-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Rodzaj przeprowadzonej analizy	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa	Analiza ITT niezachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej (dane nieuwzględnione w niniejszej analizie)
Populacja			

Charakterystyka badania	Mulholland 1990	Parsons 1993	Sant 2003
Metodyka			
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera
Wielkość populacji	54 vs 56	74 vs 74	29 vs 31
Odsetek kobiet	91% vs 87%	100% vs 93%	90% vs 90%
Wiek chorych w latach, średnia	43,3 vs 45,3	42,7 vs 45,5	48,7 vs 41,6
Czas trwania choroby w latach, średnia	7,4 vs 5,8	6,6 vs 6,6	bd
Odsetek pacjentów z wrzodami Hunnera	8% vs 4%	4% vs 4%	bd
Pojemność pęcherza w cm³, średnia	569 vs 585	656 vs 601	bd
Dobowa częstość oddawania moczu, średnia	bd	bd	18,3 vs 18,9
Interwencja i komparator			
Dawka leku	100 mg polisarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisarczanu pentożanu sodu na dobę)	100 mg polisarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisarczanu pentożanu sodu na dobę)	100 mg polisarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisarczanu pentożanu sodu na dobę)
Sposób podania	doustnie	doustnie	doustnie
Okres leczenia	3 miesiące	3 miesiące	6 miesięcy

Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy, tj. *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*, były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* kody randomizacji były generowane komputerowo. W badaniu *Sant 2003* zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją pod względem ośrodka klinicznego. We wszystkich próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą *superiority*.

W dwóch włączonych próbach klinicznych (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami. Natomiast w badaniu *Sant 2003* autorzy nie przedstawili dokładnych informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych. Natomiast próba kliniczna *Sant 2003* była badaniem o średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu). W badaniu *Sant 2003* nie przedstawiono jednoznacznie informacji na temat metody ukrycia reguły alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Ponadto nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiano dla populacji ITT (*intention-to-treat*), z wyjątkiem oceny punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych w badaniu *Parsons 1993*. Natomiast w badaniu *Sant 2003* analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Sant 2003* została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej, której wyniki nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące, natomiast w próbie klinicznej *Sant 2003* wynosił 6 miesięcy.

Do badań włączano pacjentów ≥ 18 roku życia. W odniesieniu do wnioskowanej populacji uwzględniającej pacjentów z IC/BPS z obecnością glomerulacji albo wrzodów Hunnera: w badaniu *Sant 2003* diagnoza IC/BPS została potwierdzona na podstawie cystoskopii i hydrodystencji, zgodnie z kryteriami Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*), w pracy *Mulholland 1990* do eksperymentu włączano pacjentów, którzy zostali poddani badaniu cystoskopowemu w znieczuleniu wykazującemu krwawe wybroczyny lub wrzody. Natomiast w badaniu *Parsons 1993* pacjenci zostali zrekrutowani na podstawie pojemności pęcherza moczowego, liczby mikcji/dzień, objętości wydalanego moczu oraz nokturii. Pacjenci niespełniający jednego lub dwóch z powyższych kryteriów musieli odczuwać ból i/lub umiarkowane parcie na mocz, posiadać negatywny wynik badania cytologii moczu oraz przejść badanie cystoskopowe wykazujące krwawe wybroczyny oraz krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza.

W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* obecność wrzodów Hunnera odnotowano u $\leq 8\%$ pacjentów. Natomiast w badaniu *Sant 2003* u pacjentów włączonych do badania nie przedstawiono informacji odnośnie występowania wrzodów Hunnera. W pracy *Sant 2003* nie przedstawiono ponadto danych odnośnie występowania krwawych wybroczyn. W przypadku badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* częstość występowania krwawych wybroczyn była zróżnicowana w zależności od ich liczby (niewiele, umiarkowanie, dużo). U 40-50% pacjentów odnotowano wystąpienie umiarkowanej liczby krwawych wybroczyn.

Autorzy próby klinicznej *Sant 2003* przedstawili dane odnośnie wyjściowego nasilenia bólu oraz szczegółowe informacje na temat charakterystyki moczu. Natomiast autorzy prac *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* podali

jedynie dane na temat wyjściowej pojemności pęcherza moczowego.

Do badań włączano pacjentów, u których liczba mikcji/dobę wynosiła co najmniej 10 w badaniu *Mulholland 1990*, co najmniej 8 w badaniu *Parsons 1993* oraz co najmniej 11 w próbie klinicznej *Sant 2003*. Uwzględniano pacjentów, w których częstość występowania nokturii wynosiła: co najmniej 2 mikcje na noc w badaniu *Mulholland 1990* oraz co najmniej 1 lub 2 w badaniu *Parsons 1993*.

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów z przeważnie ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby (5,8-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorkpaktyna, hydrodilacja lub innych.

Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*) były stosunkowo niewielkie, nieprzekraczające 100 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Średnia wieku w analizowanych badaniach była podobna i wynosiła 41,6-48,7 lat. We wszystkich włączonych badaniach większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (87-100%).

Za pierwszorzędkowy punkt końcowy w badaniach *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* przyjęto: ogólną poprawę w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 6-punktowej skali GRA. Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie [odsetki pacjentów, którzy raportowali co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) po 3 miesiącach leczenia]. Natomiast w pracy *Sant 2003* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 7-punktowej skali GRA po 6 miesiącach leczenia. Pacjentów, którzy w skali GRA zgłosili kategorię umiarkowana poprawa lub znaczna poprawa zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie (uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy).

Pomimo pewnych rozbieżności w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* a badaniem *Sant 2003* podjęto decyzję o przeprowadzeniu metaanalizy w zakresie zbieżnych punktów końcowych.

4.3. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne, tj badanie *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych.

W ramach oceny skuteczności stosowania produktu leczniczego *elmiron*[®] we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy po 3-6 miesiącach leczenia;
- Ogólna poprawa w ocenie badacza: uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia);
- Ocena poprawy bólu: uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Skala bólu: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;

- Ocena poprawy parcia na mocz: uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Skala intensywności parcia na mocz: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Wzrost objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$;
- Jakość życia: poprawa w zakresie stosunków płciowych;
- 3 mikcje mniej na dobę;
- Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji (średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu; liczba mikcji na dobę, częstość oddawania moczu w nocy);
- Średnia ocena parcia na mocz (0-9);
- Średni wskaźnik objawów IC (0-20);
- Średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC (0-16);
- Średni wskaźnik IC w skali Wisconsin (0-42).

W przypadku badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana. W przypadku badania *Sant 2003* analiza ITT nie została zachowana z wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego.

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w dwóch analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące. Natomiast w badaniu *Sant 2003* okres leczenia był dłuższy i wynosił 6 miesięcy.

Definicje ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach przedstawiono w charakterystyce badań, zestawionej w Załączniku 11.3.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5 niniejszej analizy.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69 (1,00; 7,25)	-	0,050	OR=2,56 (1,47; 4,48) <i>fixed effects model</i> NNT=7 (5; 16)	Cochran Q=0,02(df=2) p=0,992 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7* (13)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48 (1,13; 5,45)	7 (4; 43)	0,024		
			BSC	74	12* (16)					
	Sant 2003	6 mies.	PPS	29	8 (28)	2,57 (0,68; 9,71)	-	0,164		
			BSC	31	4 (13)					
Ogólna poprawa (osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	14* (26)	2,92 (1,03; 8,28)	7 (4; 153)	0,044	OR=3,15 (1,67; 5,93) <i>fixed effects model</i> NNT=6 (4; 12)	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,857 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	27* (36)	3,29 (1,48; 7,30)	5 (3; 14)	0,003		
			BSC	74	11* (15)					
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31 (0,89; 6,01)	-	0,087	OR=2,63 (1,45; 4,77) <i>fixed effects model</i> NNT=6 (4; 15)	Cochran Q=0,12(df=1) p=0,732 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	8* (14)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86 (1,33; 6,11)	5 (3; 18)	0,007		
			BSC	74	13* (18)					
Skala bólu (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	25* (46)	2,16 (0,98; 4,74)	-	0,056	OR=1,98 (1,19; 3,28) <i>fixed effects model</i> NNT=7 (4; 24)	Cochran Q=0,08(df=1) p=0,777 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	16* (29)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	49* (66)	1,86 (0,96; 3,60)	-	0,067		
			BSC	74	38* (51)					

Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38 (0,82; 6,89)	-	0,110	OR=2,12 (1,13; 3,97) <i>fixed effects model</i> NNT=9 (5; 47)	Cochran Q=0,07(df=1) p=0,787 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99 (0,91; 4,33)	-	0,085		
			BSC	74	13* (18)					
Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	21* (39)	0,73 (0,34; 1,57)	-	0,425	OR=1,25 (0,46; 3,38) <i>random effects model</i>	Cochran Q=3,98(df=1) p=0,046 I ² (inconsistency)=74,88%
			BSC	56	26* (46)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	45* (61)	2,04 (1,06; 3,92)	6 (4; 68)	0,033		
			BSC	74	32* (43)					
Poprawa w zakresie stosunków płciowych (ocena pacjenta)	Parsons 1993	3 mies.	PPS	49	15* (31)	2,12 (0,97; 4,59)	-	0,058	-	-
			BSC	56	10* (18)					
Pacjenci ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm ³	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	16* (30)	1,72 (0,71; 4,16)	-	0,226	OR=1,96 (1,13; 3,39) <i>fixed effects model</i> NNT=8 (5; 38)	Cochran Q=0,13(df=1) p=0,718 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	11* (20)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	30* (40)	2,12 (1,05; 4,29)	7 (4; 89)	0,037		
			BSC	74	18* (24)					
Pacjenci mający 3 mikcji mniej na dobę	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	17* (32)	1,52 (0,65; 3,54)	-	0,332	-	-
			BSC	56	13* (24)					
Punkt końcowy	Badanie		Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI) [^]	Wartość p [^]	WMD (95% CI) [^]	Wartość p [^]	
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0,5	-	NS&	-	-	-
			BSC	56	0,2					
	Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-0,8 (1,8)		0,698			

				BSC	23	-1,0 (1,8)	0,20 (-0,81; 1,21)		
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm ³)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	9,8	-	NS&	
				BSC	56	7,6			
		Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	+20,4	-	NS&	
				BSC	74	-2,1			
	Całkowita dobową objętość moczu (cm ³)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	+60	-	NS&	
				BSC	56	-20			
		Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	+3	-	NS&	
				BSC	74	-42			
	Liczba mikcji na dobę	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-1	-	NS&	
				BSC	56	-1			
		Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-0,2 (5,0)	0,30	0,839	
				BSC	23	-0,5 (5,3)	(-2,60; 3,20)		
Oddawanie moczu w nocy	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-0,8	-	NS&		
			BSC	56	-0,5				
Średnia ocena parcia na mocz (0-9)	Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-1,0 (1,6)	0,10	0,833		
			BSC	23	-1,1 (1,7)	(-0,83; 1,03)			
Średni wskaźnik objawów IC (0-20)	Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-1,7 (3,0)	0,60	0,515		
			BSC	23	-2,3 (3,4)	(-1,21; 2,41)			
Średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC (0-16)	Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-1,9 (3,3)	0,40	0,662		
			BSC	23	-2,3 (3,1)	(-1,39; 2,19)			



A CERTARA COMPANY

Średni wskaźnik IC w skali Wisconsin (0-42)	<i>Sant 2003</i>	6 mies.	PPS	26	-7,2 (9,1)	-2,20	0,409	-	-
			BSC	23	-5,0 (9,5)	(-7,43; 3,03)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy; ¥W badaniu *Sant 2003* średnia dobowa częstość

W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. *Global Response Assessment*). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie [odsetki pacjentów, którzy raportowali co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) po 3 miesiącach leczenia]. Natomiast w pracy *Sant 2003* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 7-punktowej skali GRA (ang. *Global Response Assessment*) po 6 miesiącach leczenia. Pacjentów, którzy w skali GRA zgłosili kategorię umiarkowana poprawa lub znaczna poprawa zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie (uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy).

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z trzech badań (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,56 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 16), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 7 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego:

- Ogólna poprawa w ocenie badacza (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia wynosi 3,15 (95% CI: 1,67; 5,93). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 3,15 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 6 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,63 (95% CI: 1,45; 4,77). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,63 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 15), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 6 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Skala bólu (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia wynosi 1,98 (95% CI: 1,19; 3,28). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,98 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 24), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 7 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby

uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;

- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,12 (95% CI: 1,13; 3,97). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,12 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 47), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Wzrost objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ 3 miesiącach leczenia wynosi 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,96 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 38), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 8 pacjentów polisiarczanem pentozanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Natomiast dla punktu końcowego: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie parcia na mocz w ocenie pacjenta na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (PPS vs BSC). Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wynosi 1,25 (95% CI: 0,46; 3,38). Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników. Nie zidentyfikowano jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności.

W przypadku pozostałych punktów końcowych wykonanie metaanaliz było niemożliwe do przeprowadzenia z powodu braku dokładnych danych liczbowych (brak SD lub SE, brak wartości p, itp.).

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $9,8 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o $7,6 \text{ cm}^3$. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm^3 . Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia ($-0,8$ vs $-0,5$).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $20,4 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o $2,1 \text{ cm}^3$. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm^3 . Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do poprawy snu. Natomiast w przypadku poprawy

stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

W badaniu *Sant 2003* porównanie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu z osobami otrzymującymi BSC wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia ocena parcia na mocz, średnia dobowa częstość, średni wskaźnik objawów IC, średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC, średni wskaźnik IC w skali Wisconsin).

4.4. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Parametry laboratoryjne.

W przypadku badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.

Autorzy badania *Sant 2003* nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. Dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania *Sant 2003* nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 11.5 niniejszej analizy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (5,6)*	0,31 (0,08; 1,20)	-	0,090	OR=0,64 (0,30; 1,40) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,89(df=1), p=0,169 I ² (inconsistency)=47,21%
			BSC	56	9 (16,1)*					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	9 (12)*	1,00 (0,37; 2,68)	-	1,000		
			BSC	74	9 (12)*					
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)*	0,51 (0,04; 5,79)	-	0,586	OR=0,56 (0,16; 1,97) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,01(df=1) p=0,926 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)*					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	3 (4,1)*	0,58 (0,13; 2,53)	-	0,472		
			BSC	74	5 (6,8)*					
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (6)	0,41 (0,10; 1,68)	-	0,217	OR=0,56 (0,25; 1,28) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,30(df=1) p=0,585 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7 (13)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	7 (9)	0,67 (0,24; 1,86)	-	0,441		
			BSC	74	10 (14)					
Ból głowy	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	0,51 (0,04; 5,79)	-	0,586	OR=0,43 (0,06; 2,97) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,05(df=1) p=0,831 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498		
			BSC	74	1 (1,4)					
Nudności	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	OR=0,72 (0,14; 3,67) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,26(df=1) p=0,261 I ² (inconsistency)=20,81%
			BSC	56	0					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	0,32 (0,03; 3,19)	-	0,334		
			BSC	74	3 (4,1)					

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Niestrawność	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	-	-
			BSC	56	0					
Zwiększona potliwość	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	-	-
			BSC	56	0					
Poważne wahania nastroju	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	-	-
			BSC	56	0					
Myśli samobójcze	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	-	-
			BSC	56	0					
Biegunka	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	0	0,20 (0,01; 4,27)	-	0,300	OR=0,55 (0,12; 2,65) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,78(df=1) p=0,378 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)					
	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	2 (2,7)	1,00 (0,14; 7,29)	-	1,000		
			BSC	74	2 (2,7)					
Poważna biegunka (ang. <i>explosive diarrhea</i>)	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	0	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)					
Silny ból stawów	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	0	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)					
Wysypka skórna na rękach	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	0	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)					
Świąd	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	0	0,33 (0,01; 8,48)	-	0,504	OR=0,33 (0,03; 3,24) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,997 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	1 (1,8)					
		3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
	<i>Parsons 1993</i>		BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Wymioty	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	0	0,19	-	0,293	-	-
			BSC	74	2 (2,7)	(0,01; 4,12)				
Niedrożność jelit	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04	-	0,498	-	-
			BSC	74	0	(0,12; 75,87)				
Żółtaczka	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Próba samobójcza	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Podekscytowanie	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	1,00	-	1,000	-	-
			BSC	74	1 (1,4)	(0,06; 16,29)				
Ruchy gałek ocznych	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Bezsenna	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04	-	0,498	-	-
			BSC	74	0	(0,12; 75,87)				
Wysypka	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Powiększenie znamion	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04	-	0,498	-	-
			BSC	74	0	(0,12; 75,87)				
Zwiększenie nokturii	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04	-	0,498	-	-
			BSC	74	0	(0,12; 75,87)				

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Pogorszenie odczuwania bólu	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Brak menstruacji	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Nagła potrzeba po dawce leku	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Świąd pochwy	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Drożdżycza pochwy	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Suchość błony śluzowej nosa	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Nieżyt nosa	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Łzawienie oczu	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	1,00 (0,06; 16,29)	-	1,000	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Profil bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z BSC oceniano w oparciu o wyniki badania *Mulholland 1990* oraz badania *Parsons 1993* dla 3-miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- a) Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,64 [95% CI: 0,30; 1,40]), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,56 [95% CI: 0,16; 1,97]);
- b) Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,56 [95% CI: 0,25; 1,28]);
- c) Poszczególne zdarzenia niepożądane (ból głowy, nudności, niestrawność, zwiększona potliwość, poważne wahania nastroju, myśli samobójcze, biegunka, poważna biegunka, silny ból stawów, wysypka skórna na rękach, świąd, wymioty, niedrożność jelit, żółtaczka, próba samobójcza, podekscytowanie, ruchy gałek ocznych, bezsenność, wysypka, powiększenie znamion, zwiększenie nokturii, pogorszenie odczuwania bólu, brak menstruacji, nagła potrzeba po dawce leku, świąd pochwy, drożdżycza pochwy, suchość błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, łzawienie oczu).

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była niska w obu grupach terapeutycznych. W badaniu *Mulholland 1990* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu (6%) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących BSC (13%). Utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 1 pacjenta z grupy leczonej PPS (1,9%) oraz u 2 chorych otrzymujących BSC (3,6%).

Również w badaniu *Parsons 1993* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu (9%) względem grupy pacjentów stosujących BSC (14%). W próbie klinicznej *Parsons 1993* utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 3 pacjentów z grupy PPS (4,1%) oraz u 5 chorych otrzymujących BSC (6,8%).

Autorzy prób klinicznych *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* podkreślili, iż zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie trwania badań nie różniły się od zdarzeń niepożądanych, które można zaobserwować w dowolnej, losowej populacji w ciągu 3 miesięcy. W trakcie trwania dwóch powyższych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Mulholland 1990* w przypadku parametrów laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (PPS vs BSC). U jednego pacjenta leczonego polisiarczanem pentozanu sodu w trzecim miesiącu leczenia nastąpił wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej oraz aminotransferazy alaninowej względem wartości wyjściowych (SGOT, wartość wyjściowa: 56, wartość końcowa: 118; SGPT, wartość wyjściowa: 115, wartość końcowa: 133).

Autorzy próby klinicznej *Parsons 1993* nie odnotowali klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych polisiarczanem pentozanu sodu a grupą chorych otrzymujących BSC w wynikach badań laboratoryjnych. U żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia w wynikach badań laboratoryjnych parametrów krytycznie wykraczających poza normy.

Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC) świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego *elmiron*®.

5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOZANU SODU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZESPOŁEM BOLESNEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej produktu leczniczego *elmiron*[®] (polisiarczan pentozanu sodu) autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki 4 badań retrospektywnych, opracowanych na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008* [28], *Nickel 2008a* [29], *Nickel 2008b* [30] oraz *Nickel 2009* [31]. Wyniki z badań retrospektywnych, w których analizowano stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w dawce 300 mg/dzień w analizowanej populacji pacjentów odnoszą się do istotnych aspektów związanych z jakością życia.

W zidentyfikowanych badaniach nie analizowano aspektów związanych z oceną bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianych badań, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.5).

5.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki zaraportowane w badaniach: *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009* z zakresu oceny skuteczności PPS podczas 32 tygodni obserwacji.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna na podstawie badań retrospektywnych (Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009)

Punkt końcowy/Populacja		Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI); wartość p [^]	
Kwestionariusz satysfakcji pacjenta	Leczenie PPS jako niezwykle zadawalające, bardzo zadawalające lub zadawalające	Sand 2008	32 tyg.	Populacja ogółem	115	69 (60,0)	6,27 (2,53; 15,52) p<0,0001
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	47	39 (83)	
				Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	64	28 (43,8)	
	Leczenie PPS korzystne w zwalczaniu objawów IC/BPS			Populacja ogółem	115	85 (73,9)	6,17 (2,60; 14,61) p<0,0001
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	47	37 (78,7)	
				Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	64	24 (37,5)	
	Rekomendowanie leczenia PPS innym			Populacja ogółem	116	87 (75,0)	2,73 (1,05; 7,10) p=0,0466
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	47	40 (85,1)	
				Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	65	44 (67,7)	
	Leczenie PPS przynoszące większą ulgę w objawach niż uprzednio stosowane leczenie			Populacja ogółem	78	46 (59)	4,79 (1,64; 14,02) p=0,0038
				Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	29	23 (79,3)	
				Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	45	20 (44,4)	

Punkt końcowy/Populacja	Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość baseline, średnia (SD)	Wartość końcowa	Średnia zmiana (SD); wartość p
ICSI (ang. <i>O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index</i>)	<i>Nickel 2008a</i>	8 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,16 (3,68); p<0,0001
		16 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,32 (4,25); p<0,0001
		24 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,81 (4,53); p<0,0001
		32 tyg.	117	12,3 (3,49)	bd	-2,97 (4,66); p<0,0001
	<i>Nickel 2008b</i>	32 tyg.	57	bd	bd	3,97 (0,59) ^{^^} ; p=0,0472&
	32 tyg.	46	bd	bd	2,15 (0,70) ^{^^}	
Populacja ogółem	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	112	12,4	9,4	p<0,0001
MOS SexFn	<i>Nickel 2008a</i>	8 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	6,70 (29,15); p=0,0223
		16 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	8,10 (30,11); p=0,0061
		24 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	9,94 (30,48); p<0,0009
		32 tyg.	109	56,1 (37,96)	bd	8,9 (32,9); p=0,0054
MOS Short Form (SF)-12 QOL: obszar fizyczny	Populacja ogółem	<i>Nickel 2008a</i>	32 tyg.	41,7 (11,1)	bd	1,2 (8,8); NS
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	42,2	47,3	p<0,0001
	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	68	bd	bd
MOS Short Form (SF)-12 QOL: obszar psychiczny	Populacja ogółem	<i>Nickel 2008a</i>	32 tyg.	45,9 (10,99)	bd	0,2 (11,6); NS
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	49	46,8	49,1

	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	68	bd	bd	-1,6; p=0,2638
ICPI (ang. <i>O'Leary-Sant IC Problem Index</i>)	Pacjenci leczeni ≤6 mies.	<i>Nickel 2008b</i>	32 tyg.	57	bd	bd	3,94 (0,56) ^{^^} ; p=0,0117&
	Pacjenci leczeni ≥24 mies.			46	bd	bd	1,77 (0,63) ^{^^}
Skala <i>Medical Outcomes Study Sleep</i>	Populacja ogółem	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	117	57,9	63,9	6,0 (1,8) ^{^^} ; p=0,0011
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			48	bd	bd	11,8 (3,2) ^{^^} ; p=0,0055#
	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			64	bd	bd	1,6 (2,0) ^{^^}

*Uzyskanie co najmniej 30% redukcji w skali ICSI; ^podane przez autorów badania *Sand 2008* dla porównania pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie; ^^SEM; &Dla porównania pacjentów leczonych ≤6 mies. z pacjentami leczonymi ≥24 mies.; #Dla porównania pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie

Celem badania *Sand 2008* była ocena związku pomiędzy redukcją objawów a satysfakcją z leczenia polisiarczanem pentozanu sodu w analizowanej populacji pacjentów. W badaniu wykazano, że redukcja objawów związanych z IC/BPS wiązała się z istotnie wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia przy zastosowaniu PPS. W porównaniu z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, pacjenci, u których odnotowano $\geq 30\%$ redukcję w skali ICSI byli bardziej zadowoleni z leczenia PPS, częściej oceniali leczenie PPS jako przynoszące większe korzyści w zwalczaniu objawów IC/BPS, częściej rekomendowali leczenie PPS innym osobom oraz częściej oceniali leczenie PPS jako przynoszące większą ulgę w objawach niż uprzednio stosowane terapie. W przypadku ogólnej populacji pacjentów odsetek osób, które zaleciłyby leczenie przy zastosowaniu PPS innym osobom wynosił 75%.

Celem analizy *Nickel 2008a* było zbadanie związku pomiędzy redukcją objawów związanych z IC/BPS a funkcjonowaniem seksualnym u pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień.

W pracy *Nickel 2008a* u pacjentów odnotowano statystycznie znaczącą poprawę w zakresie objawów i funkcjonowania seksualnego w 8, 16, 24 i 32 tygodniu badania ocenianych za pomocą kwestionariusza *MOS SexFn*. U pacjentów leczonych PPS średnia zmiana wyniku wskaźnika ICSI w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-2,97$ ($SD = 4,66$; $p < 0,0001$) w 32 tyg. badania. Natomiast średnia zmiana w 32 tyg. badania w zakresie oceny funkcjonowania seksualnego wyniosła 8,9 względem wartości wyjściowej ($SD = 32,9$; $p = 0,0054$). Ponadto autorzy publikacji *Nickel 2008a* wykazali, iż redukcja nasilenia objawów w skali ICSI umiarkowanie koreluje z poprawą oceny funkcji seksualnych od wartości wyjściowych do końca badania ($r = -0,35$; $p = 0,0002$). Zaobserwowano również istotną dodatnią korelację między średnią zmianą oceny funkcjonowania seksualnego a fizycznym i psychicznym komponentem kwestionariusza SF-12 ($r = 0,46$; $p < 0,0001$ dla obszaru fizycznego, $r = 0,29$; $p = 0,0023$ dla obszaru psychicznego).

W przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja wskaźnika ICSI; $n = 47$; 44%) średnia zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania seksualnego wynosiła 19,8 ($SE = 4,69$). Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ($n = 59$; 56%) średnia zmiana w odniesieniu do funkcjonowania seksualnego wynosiła: $-0,49$ ($SE = 4,17$).

W pracy *Nickel 2008b* celem było zbadanie czy krótszy czas do rozpoczęcia leczenia polisiarczanem pentozanu sodu po zdiagnozowaniu IC/BPS wiąże się z większą poprawą objawów. Wykazano wyższość wczesnego rozpoczęcia terapii (≤ 6 mies.) względem późnego rozpoczęcia leczenia (≥ 24 mies.) zarówno w odniesieniu do nasilenia objawów (ICSI), jak również w odniesieniu do wskaźnika ICPI, który ocenia, jak bardzo pacjenta niepokoją objawy związane z IC/BPS. Podobne zależności zareportowano w odniesieniu do innych czasów od diagnozy IC/BPS do rozpoczęcia leczenia PPS: ≤ 3 mies. vs ≥ 24 mies., ≤ 3 mies. vs ≥ 36 mies., ≤ 6 mies. vs ≥ 36 mies.).

Autorzy badania *Nickel 2009* odnotowali wejściowo dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem snu a fizycznym i psychicznym komponentem kwestionariusza SF-12 ($r = 0,43$ oraz $r = 0,37$; $p < 0,0001$). U pacjentów zareportowano znamienne statyczną poprawę w ocenie nasilenia objawów w skali ICSI oraz oceny snu w 32 tyg. badania. W przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja wskaźnika ICSI; $n = 48$; 43%) średnia zmiana oceny snu wynosiła 11,8 (22,4). Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ($n = 64$; 57%) średnia zmiana w odniesieniu do oceny snu wynosiła: 1,6 (15,7). Ponadto redukcja w zakresie nasilenia objawów w skali ICSI korelowała z poprawą oceny snu od wartości wyjściowych do końca badania ($r = -0,33$; $p = 0,0003$). W 32 tyg. badania u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wystąpiła znacząca poprawa w fizycznym komponentcie kwestionariusza SF-12 w porównaniu z wartością wyjściową (średnia zmiana wyniku wyniosła 5,1; $p < 0,0001$).

6. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla polisiarczanu pentozanu sodu pochodzące z badań długoterminowych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania długoterminowe, w których opisano wyniki leczenia polisiarczanem pentozanu sodu u dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego: *Hanno 1997* [40] oraz *Jepsen 1998* [41]. Zarówno w publikacji *Hanno 1997*, jak i publikacji *Jepsen 1998* populację pacjentów w badaniach stanowili chorzy po wcześniejszym, standardowym leczeniu.

Ocenę bezpieczeństwa wyżej wymienionych badań zdecydowano się opisać w rozdziale „Poszerzona ocena bezpieczeństwa”.

Szczegółowe charakterystyki wyżej wymienionych badań zostały przedstawione w Załączniku 11.5.

6.1. Skuteczność praktyczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności polisiarczanu pentozanu sodu w analizowanej populacji pacjentów na podstawie badań *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*.

Tabela 7. Skuteczność praktyczna polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (Hanno 1997, Jepsen 1998)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	N	Wartość <i>baseline</i> , średnia (SEM)	Zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SEM)
Skala nasilenia bólu/dyskomfortu*	<i>Hanno 1997</i>	17 mies.	PPS	-	1504	6,9 (0,1)	4,6 (0,1)
Skala nasilenia parcia na moczu**	<i>Hanno 1997</i>	11 mies.	PPS	-	1576	2,3 (bd)	1,6 (bd)
Częstość oddawania moczu	<i>Hanno 1997</i>	17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: 8-24	1084	14,2 (0,1)	12,4 (0,2)
Nokturia	<i>Hanno 1997</i>	11 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: 3-10	1077	5,4 (0,1)	4,0 (0,1)
		17 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: >10	134	18,1 (0,6)	9,1 (0,6)
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	N	n (%)	
GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>) Ogólna poprawa#	<i>Hanno 1997</i>	35 mies.	PPS	Ogółem	1416	42%-62%	
		35 mies.	PPS	Pacjenci, u których odnotowano wystąpienie poprawy mniejszej niż umiarkowanej podczas leczenia DMSO	287	50,5%	
		35 mies.	PPS	Pacjenci, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź podczas leczenia DMSO	56	80,4%	
	<i>Jepsen 1998</i>	>18 mies.	PPS-C18	Pacjenci stosujący PPS powyżej 18 miesięcy	97	6 (6,2)	
		<18 mies.	PPS	Pacjenci stosujący PPS poniżej 18 miesięcy	75	14 (18,7)	

Ból#	Hanno 1997	35 mies.	PPS	-	1404	42%-60%
	Parcie na mocz	Hanno 1997	0-5 mies.	PPS	-	1409
			>29 mies.	PPS	-	1409
Skala nasilenia bólu/dyskomfortu	Hanno 1997	0-5 mies.	PPS	-	1504	50%
		>17 mies.	PPS	-	1504	58%
Skala nasilenia parcia na mocz	Hanno 1997	0-5 mies.	PPS	-	1576	47%
		17 mies.	PPS	-	1576	55%
Częstość oddawania moczu^	Hanno 1997	17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: 8-24	1084	47%
		17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: >24	320	78%
Nokturia	Hanno 1997	11 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: 3-10	1077	67%
		17 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: >10	134	83%

*Skala 1-10; **Skala 0-3; ^3 lub mniej mikcji/dzień, #Umiarkowana lub lepsza/znacząca poprawa

Na podstawie danych z długoterminowego badania *Hanno 1997* wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu jest związane z uzyskaniem poprawy w zakresie typowych objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. Niektóre objawy ulegały poprawie w ciągu pierwszych 5 miesięcy stosowania PPS, jednak większość objawów dalej wykazywała poprawę zarówno w zakresie stopnia nasilenia, jak również w zakresie odsetka osób pozytywnie reagujących na leczenie w ciągu 1-2 lat. Natomiast w populacjach pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie polisiarczanem pentozanu sodu >90 miesięcy nie odnotowano dalszej poprawy, jak również pogorszenia wartości objawów.

W przypadku oceny niektórych objawów: nasilenie bólu i parcie na mocz oraz częstość oddawania moczu dla populacji pacjentów z wyjściową liczbą mikcji/dzień: >24 najwyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie odnotowano w 6-11 miesiącu leczenia polisiarczanem pentozanu sodu, z brakiem poprawy lub pogorszenia w kolejnych miesiącach.

W ocenie innych punktów z zakresu skuteczności: ogólnej poprawy w zakresie objawów, ogólnej poprawy w zakresie nasilenia bólu oraz ogólnej poprawy w zakresie parcia na mocz (ang. *Global Response Assessment*), najwyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie odnotowano dopiero po 23-29 miesiącach leczenia polisiarczanem pentozanu sodu.

W publikacji *Jepsen 1998* do końca okresu badania 11 (11,3%) pacjentów nadal przyjmowało polisiarczan pentozanu sodu, a 6 pacjentów (6,2%) stosowało PPS nieprzerwanie przez ponad 18 miesięcy. U 3 pacjentów (3%), którzy przegrali leczenie odnotowano długoterminową remisję. Ponadto u 15% pacjentów stosujących PPS odnotowano remisję przez znaczny okres czasu. Na podstawie długoterminowej oceny wykazano, iż ok. 6,2%-18,7% pacjentów z IC/BPS uzyskało korzyści ze stosowania polisiarczanu pentozanu sodu.

W badaniu *Jepsen 1998* nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a wiekiem, czasem trwania IC/BPS, ogólnym nasileniem bólu, bólem przy oddawaniu moczu, bólem podbrzusza, bólem kroczka, parciem na mocz, zaburzeniami snu, pogorszeniem objawów związanych z chodzeniem, dyspareunią, nocną oraz dzienną częstością oddawania moczu. Odnotowano natomiast istotną statystycznie ujemną korelację ($p=0,0439$) pomiędzy stałym bólem ocenianym wejściowo a czasem trwania leczenia. Ponadto nie odnotowano korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a parametrami histologicznymi oraz wynikami badania endoskopowego (obecność wrzodu Hunnera, pojemność pęcherza moczowego, obecność szczelin, blizn i wybroczyn po hydrodystensji).

7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy *elmiron*®) w leczeniu 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, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku *elmiron*®.

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem *elmiron*® (polisiarczan pentozanu sodu).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3]. W analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku *elmiron*®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [37].

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL *elmiron*®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego *elmiron*® [37].

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w literaturze z badań klinicznych polisiarczanu pentozanu sodu zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości przy zastosowaniu następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego *elmiron*® [37]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia		+				
	Grypa		+				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość			+			
	Wybroczyny			+			
	Krwotok			+			
	Leukopenia			+			
	Trombocytopenia			+			
	Zaburzenia krzepnięcia						+
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na światło			+			
	Reakcje alergiczne						+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt			+			
	Przyrost masy ciała			+			
	Zmniejszenie masy ciała			+			
Zaburzenia psychiczne	Silna labilność emocjonalna/depresja			+			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		+				
	Ból głowy		+				
	Zwiększona potliwość			+			
	Zaburzenia smaku			+			
	Bezsенność			+			
	Hiperkineza			+			
	Parestezja			+			
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach			+			
Zaburzenia oka	Łzawienie			+			
	Niedowidzenie			+			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność			+			
	Biegunka		+				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		+				
	Dyspepsja		+				
	Bóle brzucha		+				
	Powiększenie brzucha		+				
	Krwawienie z odbytu		+				
	Zaparcie			+			
	Wymioty			+			
	Nudności			+			
	Niestrawność			+			
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów			+			
	Owrzodzenie jamy ustnej			+			
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk obwodowy		+			
Łysienie			+				
Wysypka				+			
Powiększenie znamion				+			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców		+				
	Ból mięśni			+			
	Ból stawów			+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częste oddawanie moczu		+				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie		+				
	Ból miednicy		+				
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby						+

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych są ból głowy, zawroty głowy i zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha i krwawienie z odbytu. Zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia polisiarczanem pentozanu sodu były pod względem jakościowym i ilościowym porównywalne do zdarzeń zgłaszanych w trakcie stosowania placebo.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO-UMC i URPLWMIpB

Na stronach EMA, WHO-UMC, URPLWMIpB oraz FDA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy *elmiron*®).

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu, szczególnie po długotrwałym stosowaniu dużych dawek leku [38].

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego *elmiron*® [39]

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	98
Zaburzenia serca	76
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ucha i błędnika	35
Zaburzenia endokrynologiczne	15
Zaburzenia oczu	127
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	653
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	756
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	38
Zaburzenia układu immunologicznego	53
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	168
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	476
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	250
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	96
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	179
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	39
Zaburzenia układu nerwowego	410
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	10
Problemy z produktem	39
Zaburzenia psychiczne	183
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	330
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	87
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	115
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	471
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	87
Zaburzenia naczyniowe	126

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego *elmiron*®, aktualne na dzień 1. lipca 2020 r.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania długoterminowe, w których opisano wyniki leczenia polisiarczanem pentozanu sodu u dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego: *Hanno 1997* [40] oraz *Jepsen 1998* [41]. Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu zaprezentowano w niniejszym rozdziale.

W Załączniku 11.5 zamieszczono opis metodologii omawianych prób klinicznych oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniach.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa PPS w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 10. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (*Hanno 1997*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zgony	<i>Hanno 1997</i>	60 mies.	PPS	2809	7 (0,25)*
	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	3 (3,5)*
Łysienie	<i>Hanno 1997</i>	60 mies.	PPS	2810	110* (3,9)
Biegunka			PPS	2810	104* (3,7)
Nudności			PPS	2810	104* (3,7)
Ból głowy			PPS	2810	81* (2,9)
Wysypka			PPS	2810	70* (2,5)
Niestrawność			PPS	2810	59* (2,1)
Nieprawidłowe wyniki w badaniach czynności wątroby			PPS	2810	56* (2,0)
Ból brzucha			PPS	2810	54* (1,9)
Zawroty głowy			PPS	2810	31* (1,1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W długoterminowym badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła <4%. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było łysienie (3,91%). Występowanie łysienia było odwracalne wraz ze zmniejszeniem dawki PPS lub przerwaniem leczenia.

W trakcie trwania badania *Hanno 1997* odnotowano 7 zgonów, natomiast w badaniu *Jepsen 1998* odnotowano wystąpienie 3 zgonów. W obu próbach klinicznych zgony nie miały związku z zastosowanym leczeniem.

Autorzy publikacji *Jepsen 1998* wskazali, że u żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia trombocytopenii, leukopenii, anemii oraz zaburzenia krzepnięcia.

W publikacji *Jepsen 1998* nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Jepsen 1998* autorzy przedstawili natomiast poszczególne zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia. Informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które były powodem przerwania leczenia zamieszczono poniżej.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia (*Jepsen 1998*)

Przerwanie leczenia z powodu poszczególnych AEs	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Utrata włosów	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
Biegunka			PPS	86	1 (1,2)*
Nudności			PPS	86	6 (7)*
Ból głowy			PPS	86	1 (1,2)*
Zawroty głowy			PPS	86	3 (3,5)*
Wzdęcia			PPS	86	3 (3,5)*
Ból żołądka			PPS	86	1 (1,2)*
Ból miednicy			PPS	86	1 (1,2)*
Drętwienie			PPS	86	1 (1,2)*
Nieokreślona reakcja alergiczna			PPS	86	1 (1,2)*
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej			PPS	86	2 (2,3)*
Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy			PPS	86	1 (1,2)*

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, które przyczyniło się do przerwania leczenia były nudności, które odnotowano u 6 pacjentów.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Tabela 12. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (*Hanno 1997, Jepsen 1998*)

Punkt końcowy	Przyczyny przerwania leczenia	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia	Ogółem	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	2112 (75,2)*
	AEs	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	432 (15,4)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	16 (18,6)*
	Brak możliwości powrotu	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	154 (5,5)*
	Brak skuteczności leczenia	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	636 (22,6)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	40 (46,5)*
	Nawrót objawów	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	15 (17,4)*
	Duży koszt leczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	12 (13,9)*
	Brak ubezpieczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	4 (4,7)*
	Oczekiwania na zatwierdzenie	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
	Remisja	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	3 (3,5)*

	Nieznane	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	10 (11,6)*
	Inne przyczyny	<i>Hanno 1997</i> [^]	>60 mies.	PPS	2809	745 (26,5)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
	Kontynuacja leczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	11 (12,8)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Nieprzyjęcie badanego leku, przejście na inne leczenie, zmiana lekarzy, powody finansowe, przeniesienie, chirurgia, nieznane

Zarówno w badaniu *Hanno 1997*, jak i w badaniu *Jepsen 1998* najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności leczenia. Odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności leczenia wynosiły: 22,6% w publikacji *Hanno 1997* oraz 46,5% w próbie klinicznej *Jepsen 1998*.

W badaniu *Jepsen 1998* najwyższy odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia (81,3%). U 11 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie PPS nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego.

Tabela 13. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (Hanno 1997)

Badanie	Okres obserwacji	I	N (%)	Przerwanie leczenia ogółem, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu braku możliwości powrotu, n (%)	Zgony, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, n (%)	Przerwanie leczenia z innych przyczyn [^] , n (%)
Hanno 1997	0-3 mies.	PPS	1412 (50)	1239 (87,7)*	297 (21)*	90 (6,4)*	2 (0,14)*	381 (27)*	407 (28,8)*
	3-6 mies.	PPS	330 (12)	266 (80,6)*	40 (12,1)*	15 (4,5)*	1 (0,3)*	90 (27,3)*	102 (30,9)*
	6-12 mies.	PPS	353 (13)	255 (72,2)*	30 (8,5)*	19 (5,4)*	0	99 (28)*	89 (25,2)*
	12-18 mies.	PPS	166 (6)	110 (66,3)*	19 (11,4)*	10 (6)*	1 (0,6)*	24 (14,5)*	46 (27,7)*
	18-24 mies.	PPS	116 (4)	76 (65,5)*	14 (12,1)*	4 (3,4)*	0	19 (16,4)*	33 (28,4)*
	24-36 mies.	PPS	149 (5)	78 (52,3)*	14 (9,4)*	6 (4)*	3 (2)*	16 (10,7)*	32 (21,5)*
	36-48 mies.	PPS	88 (3)	42 (47,7)*	9 (10,2)*	8 (9,1)*	0	3 (3,4)*	14 (15,9)*
	48-60 mies.	PPS	67 (2)	26 (38,8)*	6 (9)*	2 (3)*	0	3 (4,5)*	13 (19,4)*
60+ mies.	PPS	128 (5)	20 (15,6)*	3 (2,3)*	0	0	1 (0,8)*	9 (7)*	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Nieprzyjęcie badanego leku, przejście na inne leczenie, zmiana lekarzy, powody finansowe, przeniesienie, chirurgia, nieznanne

W badaniu *Hanno 1997* najwyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie odnotowano przed w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W okresie obserwacji 0-3 miesięcy 1239 pacjentów przerwało leczenie, z kolei w okresie 3-6 miesięcy 266 pacjentów przerwało leczenie.

Tabela 14. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (*Jepsen 1998*)

Punkt końcowy	Przyczyny przerwania leczenia	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia	Brak skuteczności leczenia	<i>Jepsen 1998</i>	<3 mies.	PPS	22	11 (50)*
			>3 mies.	PPS	64	29 (45,3)*
	Nawrót objawów		<3 mies.	PPS	22	2 (9,1)*
			>3 mies.	PPS	64	13 (20,3)*
	AEs		<3 mies.	PPS	22	9 (40,9)*
			>3 mies.	PPS	64	7 (10,9)*
	Duży koszt leczenia		<3 mies.	PPS	22	2 (9,1)*
			>3 mies.	PPS	64	10 (15,6)*
	Brak ubezpieczenia		<3 mies.	PPS	22	1 (4,5)*
			>3 mies.	PPS	64	3 (4,7)*
	Oczekiwanie na zatwierdzenie		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	1 (1,6)*
	Remisja		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	3 (4,7)*
	Nieznane		<3 mies.	PPS	22	1 (4,5)*
			>3 mies.	PPS	64	9 (14,1)*
	Inne przyczyny		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	1& (4,5)*
	Kontynuacja leczenia		<3 mies.	PPS	22	nd
			>3 mies.	PPS	64	11 (17,2)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Niektórzy pacjenci raportowali więcej niż jeden powód

W badaniu *Jepsen 1998* wyższe odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z różnych przyczyn obserwowano w grupie leczonej PPS>3 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii PPS zaprezentowane w badaniach długoterminowych odzwierciedlają profil bezpieczeństwa przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego *elmiron*®.

8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
- Próba kliniczna *Sant 2003* była badaniem o średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu). W badaniu *Sant 2003* nie przedstawiono jednoznacznie informacji na temat metody ukrycia reguły alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Ponadto nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne;
- Autorzy badania *Sant 2003* nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. W publikacji dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania *Sant 2003* nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie;
- Niewielka liczebność próby w badaniu *Sant 2003*, poniżej 35 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych;
- W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* nie zdefiniowano prospektywnie wielkości próby (ang. *sample size*). Natomiast w badaniu *Sant 2003* szacowano wielkość próby, jednakże nie zrekrutowano zakładanej liczby pacjentów;
- W publikacjach włączonych do analizy głównej sposób prezentacji otrzymanych wyników był zbyt mało dokładny (brak miar rozrzutu, w przypadku wyników nieistotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami często nie podawano danych na temat wartości *p-value*). Niedokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów utrudnia agregację danych.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, że zastosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera jest skuteczne (statystycznie istotna różnica pomiędzy PPS a BSC na korzyść interwencji wnioskowanej) w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*).

Ponadto na podstawie przeprowadzonej agregacji danych u pacjentów leczonych PPS wykazano znamienne statystyczną poprawę względem pacjentów leczonych BSC w zakresie:

- Ogólnej poprawy w ocenie badacza (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała”);
- Oceny poprawy bólu przez pacjenta;
- Skali bólu (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta);
- Oceny poprawy parcia na mocz przez pacjenta;
- Wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$.

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $9,8 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o $7,6 \text{ cm}^3$. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm^3 . Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia ($-0,8$ vs $-0,5$).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $20,4 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o $2,1 \text{ cm}^3$. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm^3 . Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do poprawy snu. Natomiast w przypadku poprawy stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

W badaniu *Sant 2003* porównanie pacjentów otrzymujących polisiarczan pentozanu sodu z osobami otrzymującymi BSC wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia ocena parcia na mocz, średnia dobową częstość, średni wskaźnik objawów IC, średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC, średni wskaźnik IC w skali Wisconsin).

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji został gruntownie oceniony, zarówno w oparciu o dane z badań randomizowanych, jak również z poszerzeniem o wyniki z badań długoterminowych. Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC) świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego *elmiron*[®]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była bardzo niska w obu grupach terapeutycznych. Również w długoterminowym badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła $<4\%$. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie,

biegunka, nudności, ból głowy oraz wysypka. Autorzy prób klinicznych *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* podkreślili, iż zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie trwania badań nie różniły się od zdarzeń niepożądanych, które można zaobserwować w dowolnej, losowej populacji w ciągu 3 miesięcy.

IC/BPS jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet, przy czym IC należy zaliczyć do chorób ultrazadkich (nie więcej niż 800 chorych w Polsce). Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napełnianiem pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia). Objawy IC/BPS wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, witalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci z IC/BPS cechują się również niższą produktywnością pracy, co przypisuje się objawom choroby.

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie IC/BPS. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i ich negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.

Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są amitryptylina oraz hydroksyzyna. Zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC/BPS. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC/BPS miałyby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Produkt leczniczy *elmiron* jest obecnie jedyną dostępną opcją leczniczą zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z BSC/IC. W badaniach klinicznych PPS wykazał znaczną redukcję objawów związanych z IC/BPS (ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość i nokturia). PPS posiada korzystny profil bezpieczeństwa; zarówno rodzaj, jak i ilość zdarzeń niepożądanych są porównywalne z tymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących BSC.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu *elmiron* umożliwi dostęp pacjentów z BSC/IC do skutecznej oraz bezpiecznej terapii. Objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego *elmiron*[®] nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań obserwacyjnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz badań o niższej wiarygodności. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego *elmiron*[®] zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej, w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu zgodnie z PICO: *Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018* oraz *Vanophoven 2019*. Wyniki i wnioski płynące z włączonych do analizy przeglądów systematycznych przedstawiono w Rozdziale 2.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Sant 2003*.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy, odpowiednio w zakresie interwencji oraz populacji: badanie *Parsons 1987* oraz badanie *Nickel 2015*. Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o przeprowadzeniu analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze wyniki z 5 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987* oraz *Nickel 2015*.

Ponadto w ramach wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania retrospektywne, opracowane na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009*.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego *elmiron*[®]. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIR na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe tj. *Hanno 1997* i *Jepsen 1998*, których wyniki uwzględniono w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

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 [2].

Zastosowanie PPS zalecane jest w ramach farmakoterapii doustnej. Według wytycznych leczenia opcje terapeutyczne obejmują farmakoterapię doustną, którą należy rozważyć na początkowych etapach leczenia; w następnych liniach leczenia zalecane jest leczenie dopęcherzowe, a w przypadkach najbardziej opornych na leczenie – leczenie chirurgiczne [6].

Produkt leczniczy elmiron został zarejestrowany w Europie do leczenia IC/BPS w 2017 roku. Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są również amitryptylina oraz hydroksyzyna. Jednak zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC/BPS. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC/BPS, miałyby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*) [6].

Produkt leczniczy elmiron jest zatem skuteczną i bezpieczną formą farmakoterapii doustnej oraz jedyną farmakoterapią doustną zalecaną w Polsce, posiadającą zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC/BPS. Wobec powyższego jako komparator przyjęto brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego (w ramach wizyt w placówkach opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej [6].

W ramach spotkania eksperckiego, wybór komparatora rozumianego jako brak leczenia został zaakceptowany przez ekspertów (spotkanie w ramach prac nad *Interdyscyplinarnym konsensusem* [42], spotkanie w dniu 08.06.2020).

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu* Polscy eksperci kliniczni uznali, że polisarczan pentozanu sodu (produkt leczniczy elmiron), jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera w nasieniu objawów od umiarkowanego do ciężkiego. Ekspertsi wskazali, że aktualnie w ramach farmakoterapii doustnej, brak jest leków zarejestrowanych w leczeniu IC/BPS [42]. W świetle stanowiska ekspertów, wybór braku leczenia aktywnego, jako komparatora, jest zatem w pełni uzasadniony.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [6].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Rozważana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dotyczyła dorosłych chorych 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* [1].

Do badań włączano pacjentów ≥ 18 roku życia. W odniesieniu do wnioskowanej populacji uwzględniającej pacjentów z IC/BPS z obecnością glomerulacji albo wrzodów Hunnera: w badaniu *Sant 2003* diagnoza IC/BPS została potwierdzona na podstawie cystoskopii i hydrodystencji, zgodnie z kryteriami Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*), w pracy *Mulholland 1990* do eksperymentu włączano pacjentów, którzy zostali poddani badaniu cystoskopowemu w znieczuleniu wykazującemu krwawe wybroczyny lub wrzody. Natomiast w badaniu *Parsons 1993* pacjenci zostali zrekrutowani na podstawie pojemności pęcherza moczowego, liczby mikcji/dzień, objętości wydalanego moczu oraz nokturii. Pacjenci niespełniający jednego lub dwóch z powyższych kryteriów musieli odczuwać ból i/lub umiarkowane parcie na mocz, posiadać negatywny wynik badania cytologii moczu oraz przejść badanie cystoskopowe wykazujące krwawe wybroczyny oraz krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza.

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów z przeważnie ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby (5,8-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych.

Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*) były stosunkowo niewielkie, nieprzekraczające 100 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Średnia wieku w analizowanych badaniach była podobna i wynosiła 41,6-48,7 lat. We wszystkich włączonych badaniach większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (87-100%).

Zdecydowanie stwierdzić należy, że wyniki badań klinicznych włączonych do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja z badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* ma duże odniesienie do populacji generalnej.

Dawkowanie i sposób podania interwencji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Okres leczenia w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* wynosił: 3 miesiące, natomiast w badaniu *Sant 2003* – 6 miesięcy. Dostępne były również wyniki analiz długoterminowych: *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*, stąd należy uznać, iż długoterminowa skuteczność PPS w dawce 300 mg/dzień jest dobrze udokumentowana.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego *elmiron*® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy, tj. *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003*, były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* kody randomizacji były generowane komputerowo. W badaniu *Sant 2003* zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją pod względem ośrodka klinicznego. We wszystkich próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą *superiority*.

W dwóch włączonych próbach klinicznych (*Mulholland 1990, Parsons 1993*) procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami. Natomiast w badaniu *Sant 2003* autorzy nie przedstawili dokładnych informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych. Natomiast próba kliniczna *Sant 2003* była badaniem o średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu). W badaniu *Sant 2003* nie przedstawiono jednoznacznie informacji na temat metody ukrycia reguły alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Ponadto nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.

Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach (*Mulholland 1990, Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące, natomiast w próbie klinicznej *Sant 2003* wynosił 6 miesięcy.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiano dla populacji ITT (*intention-to-treat*), z wyjątkiem oceny punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych w badaniu *Parsons 1993*. Natomiast w badaniu *Sant 2003* analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Sant 2003* została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej, której wyniki nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W pracach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania z uwzględnieniem analizowanych grup terapeutycznych. Natomiast autorzy publikacji *Sant 2003* nie przedstawili informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – *elmiron* (polisarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	elmiron	896
2.	“Pentosan Sulfuric Polyester”[Mesh]	714
3.	Polyester, Pentosan Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosan OR Pentosane Sulfuric Polyester OR Polyester, Pentosane Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosane OR Xylan Sulfate OR Sulfate, Xylan OR Polypentose Sulfate OR Sulfate, Polypentose OR Polysulfated Xylan OR Xylan, Polysulfated OR Fibrocid OR Hemoclar OR HOE-BAY-946 OR HOE BAY 946 OR HOE-BAY 946 OR BAY-946 OR BAY 946 OR HOE-946 OR HOE 946 OR Xylan SP54 OR SP54, Xylan OR Pentosan Polysulphate Sodium OR Polysulphate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulphate OR Pentosan Polysulfate Sodium OR Polysulfate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulfate OR PZ-68 OR PZ 68 OR PZ68 OR SP-54 OR SP 54 OR SP54 OR Tavan SP 54 OR SP 54, Tavan OR Pentosan Polysulfate OR Polysulfate, Pentosan	1179
4.	#1 OR #2 OR #3	1185
5.	bladder pain syndrome	4591
6.	„Cystitis, Interstitial”[Mesh]	2150
7.	Cystitides, Interstitial OR Interstitial Cystitides OR Painful Bladder Syndrome OR Bladder Pain Syndrome OR Bladder Pain Syndromes OR Pain Syndrome, Bladder OR Cystitis, Chronic Interstitial OR Chronic Interstitial Cystitides OR Cystitides, Chronic Interstitial OR Interstitial Cystitides, Chronic OR Chronic Interstitial Cystitis OR Interstitial Cystitis, Chronic	4719
8.	#5 OR #6 OR #7	4719
9.	#4 AND #8	186

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2020 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) – *elmiron* (polisarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	elmiron	18
2.	Pentosan Sulfuric Polyester [Mesh]	51
3.	Polyester, Pentosan Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosan OR Pentosane Sulfuric Polyester OR Polyester, Pentosane Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosane OR Xylan Sulfate OR Sulfate, Xylan OR Polypentose Sulfate OR Sulfate, Polypentose OR Polysulfated Xylan OR Xylan, Polysulfated OR Fibrocid OR Hemoclar OR HOE-BAY-946 OR HOE BAY 946 OR HOE-BAY 946 OR BAY-946 OR BAY 946 OR HOE-946 OR HOE 946 OR Xylan SP54 OR SP54, Xylan OR Pentosan Polysulphate Sodium OR Polysulphate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulphate OR Pentosan Polysulfate Sodium OR Polysulfate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulfate OR PZ-68 OR PZ 68 OR PZ68 OR SP-54 OR SP 54	2368

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR SP54 OR Tavan SP 54 OR SP 54, Tavan OR Pentosan Polysulfate OR Polysulfate, Pentosan	
4.	#1 OR #2 OR #3	2371
5.	bladder pain syndrome	500
6.	Cystitis, Interstitial [Mesh]	160
7.	Cystitides, Interstitial OR Interstitial Cystitides OR Painful Bladder Syndrome OR Bladder Pain Syndrome OR Bladder Pain Syndromes OR Pain Syndrome, Bladder OR Cystitis, Chronic Interstitial OR Chronic Interstitial Cystitides OR Cystitides, Chronic Interstitial OR Interstitial Cystitides, Chronic OR Chronic Interstitial Cystitis OR Interstitial Cystitis, Chronic	600
8.	#5 OR #6 OR #7	654
9.	#4 AND #8	58

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2020 r.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne) – *elmiron* (polisiarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	'elmiron'/exp	2090
#2	'pentosan polysulfate'/exp	2163
#3	Polyester, Pentosan Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosan OR Pentosane Sulfuric Polyester OR Polyester, Pentosane Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosane OR Xylan Sulfate OR Sulfate, Xylan OR Polypentose Sulfate OR Sulfate, Polypentose OR Polysulfated Xylan OR Xylan, Polysulfated OR Fibrocid OR Hemoclar OR HOE-BAY-946 OR HOE BAY 946 OR HOE-BAY 946 OR BAY-946 OR BAY 946 OR HOE-946 OR HOE 946 OR Xylan SP54 OR SP54, Xylan OR Pentosan Polysulphate Sodium OR Polysulphate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulphate OR Pentosan Polysulfate Sodium OR Polysulfate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulfate OR PZ-68 OR PZ 68 OR PZ68 OR SP-54 OR SP 54 OR SP54 OR Tavan SP 54 OR SP 54, Tavan OR Pentosan Polysulfate OR Polysulfate, Pentosan	2310
#4	#1 OR #2 OR #3	2316
#5	'bladder pain syndrome'/exp	1479
#6	'interstitial cystitis'/exp	6485
#7	Cystitides, Interstitial OR Interstitial Cystitides OR Painful Bladder Syndrome OR Bladder Pain Syndrome OR Bladder Pain Syndromes OR Pain Syndrome, Bladder OR Cystitis, Chronic Interstitial OR Chronic Interstitial Cystitides OR Cystitides, Chronic Interstitial OR Interstitial Cystitides, Chronic OR Chronic Interstitial Cystitis OR Interstitial Cystitis, Chronic	2522
#8	#5 OR #6 OR #7	6704
#9	#4 AND #8	609

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2020 r.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	elmiron OR pentosan sulfuric poliester OR pentosan polysulfate	8

Data wyszukiwania: 01.07.2020.

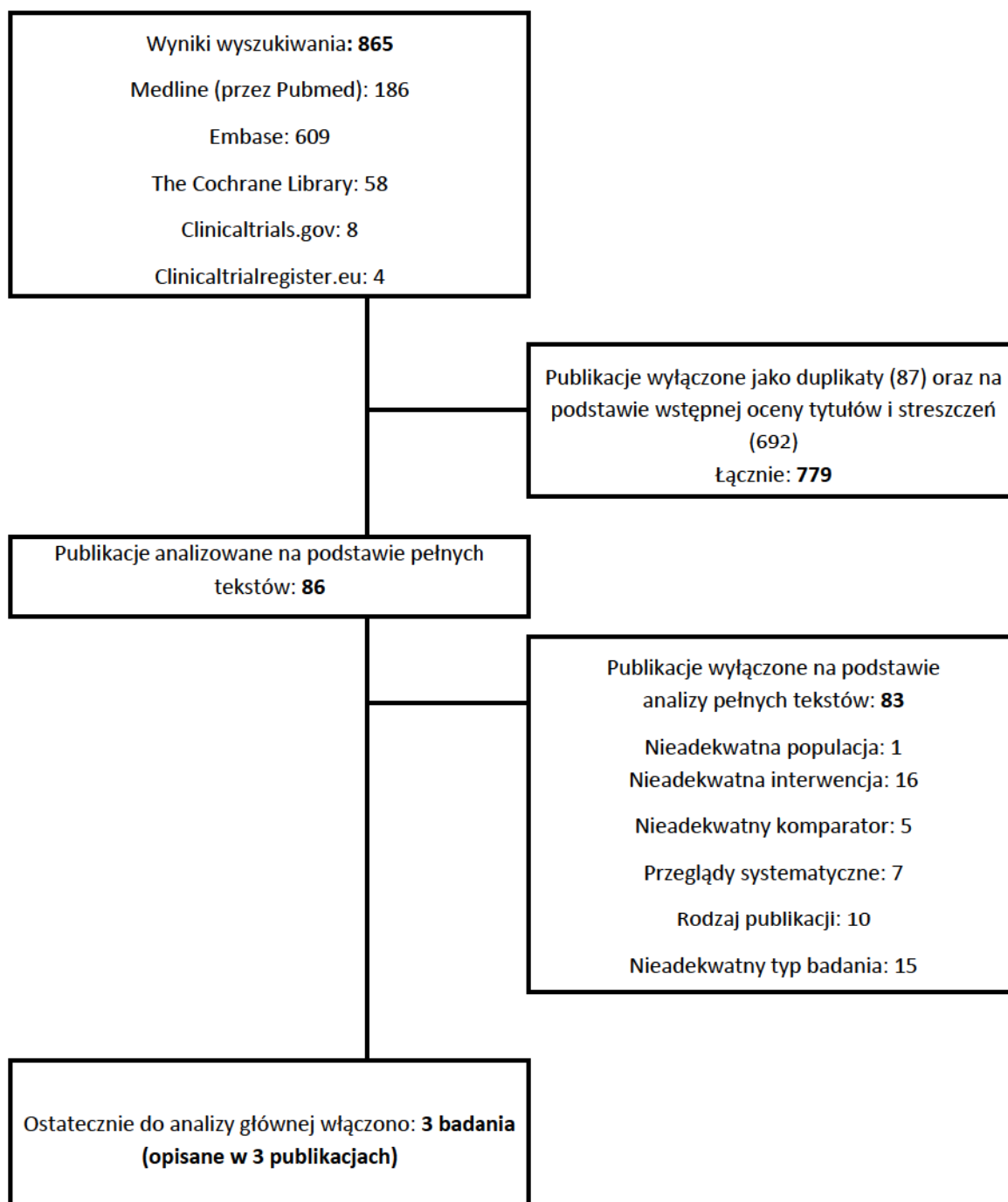
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	elmiron OR pentosan sulfuric poliester OR pentosan polysulfate	4

Data wyszukiwania: 01.07.2020

11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



11.3. Charakterystyka badań klinicznych: analiza główna

Tabela 20. Charakterystyka badania *Mulholland 1990*

Badanie	<i>Mulholland 1990</i>	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Ocena wg Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (5 ośrodków)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
	Randomizacja	Kody randomizacji generowane komputerowo.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>). Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodek. Dawka PPS wynosiła 300 mg na dzień, podawana w trzech podzielonych dawkach wynoszących 100 mg. Identycznie wyglądające kapsułki placebo były podawane w ten sam sposób.
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. <i>II-rzędowe:</i> ogólna poprawa pacjenta w ocenie badacza, profil objętości mikcji w ciągu trzech dni, wpływ leczenia na ból i parcie na mocz, średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu, liczba mikcji na dobę, oddawanie moczu w nocy, pacjenci mający 3 mikcje mniej na dobę, średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, pacjenci ze wzrostem objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne	
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 3/54 (5,6%)*, PL: 9/56 (16,1)*; utraty pacjentów z badania z powodu ciężkości choroby: PPS: 1 (3%), PL: 7 (21%) oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: PPS: 1/54 (1,9%)*, PL: 2/56 (3,6%)*.	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	<i>Mulholland 1990</i> [21]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Parcie naglące (ang. <i>urgency</i>) wyrażone jako umiarkowane w 5-punktowej skali analogowej; • Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) wyrażony jako co najmniej 10 mikcji na dzień; • Nokturia wyrażona jako co najmniej 2 mikcje na noc; • Ból zarejestrowany w 5-punktowej skali analogowej; • Ciągły czas trwania objawów przynajmniej przez rok; • Niepowodzenie po wcześniejszej terapii standardowej, z zastosowaniem takich leków/technik jak chlorpaktyna, hydrodilacja lub dimetylosulfotlenek (DMSO); 		

- Średnia objętość wydalanego moczu/mikcji ≤ 200 ml w kolejnych pomiarach w ciągu trzech dni;
- Negatywny wynik posiewu moczu i cytologii;
- Badanie cystoskopowe w znieczuleniu (80 cm wody i 1 minuta rozciągania) obrazujące krwawe wybroczyny lub wrzody, z dużą ilością krwi w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. *fluid return*) oraz pojemnością pęcherza ≤ 800 ml.

W badaniu *Mulholland 1990* pacjenci zostali podzieleni na kategorie w zależności od nasilenia choroby. W przypadku pacjentów, u których pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu wynosiła >400 ml, liczba mikcji wynosiła ≤ 18 /dzień, średnia objętość wydalanego moczu wynosiła ≥ 75 ml, nasilenie choroby zostało określone jako umiarkowane. U pacjentów z pojemnością pęcherza moczowego w znieczuleniu <400 ml, z liczbą mikcji >18 /dzień oraz ze średnią objętością wydalanego moczu <75 ml, nasilenie choroby określono jako ciężkie.

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci < 18 roku życia;
- Kobiety w ciąży;
- Kobiety w okresie laktacji;
- Kobiety w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń;
- Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej;
- Skaza krwotoczna (ang. *bleeding diathesis*);
- Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie narkotyków;
- Alergia na polisiarczan pentozanu sodu;
- Brak dostępności na czas trwania badania bądź niezdolność do przestrzegania instrukcji;
- Stosowanie sztucznych słodzików;
- Obecność nawracającej bakterii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza;
- Zastosowanie produktu leczniczego *elmiron* w ciągu 6 tygodni przed badaniem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	PPS	PL		
Liczebność	54	56		
Wiek w latach, średnia	43,3	45,3		
Płeć żeńska, n (%)	49* (91)	49* (87)		
Rasa biała, n (%)	54* (100)	53* (95)		
Czas trwania choroby w latach, średnia	7,4	5,8		
Wyniki cystoskopowe, n (%)	Krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. <i>bloody fluid response</i>)	Łagodne	17* (31)	15* (27)
		Umiarkowane	21* (39)	26* (46)
		Ciężkie	16* (30)	15* (27)
	Szczeliny	Brak	3* (6)	4* (7)
		Niewiele	15* (28)	16* (29)
		Umiarkowanie	22* (40)	20* (35)
	Krwawe wybroczyny	Dużo	14* (26)	16* (29)
		Niewiele	14* (26)	15* (27)
		Umiarkowanie	25* (46)	27* (48)
		Dużo	15* (28)	14* (25)
Obecny wrzód Hunnera, n (%)	4* (8)	2* (4)		
Obecność innych nieprawidłowości, n (%)	2* (4)	6* (11)		
Pojemność pęcherza, średnia w cm ³	569	585		

Ciężka postać choroby, n (%)	32* (59)	33* (59)	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentozanu sodu na dobę)	3 razy na dobę	
Sposób podawania leku	doustne	doustne	
Leczenie dodatkowe	bd		
Okres trwania badania	3 miesiące. Po zakończeniu 3-miesięcznego okresu <i>double-blind</i> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie PPS do momentu, w którym będą odczuwać złagodzenie objawów. Natomiast pacjenci z grupy PL mogli rozpocząć przyjmowanie PL. 44% spośród pacjentów, którzy zakończyli okres <i>double-blind</i> , kontynuowało terapię PPS przez 1,5 roku od momentu rozpoczęcia badania. Ci pacjenci otrzymywali leczenie z zastosowaniem PPS w okresie od 6 miesięcy do 1,5 roku.		
Okres leczenia	3 miesiące		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) albo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie.	n (%), OR (95% CI)	
Ogólna poprawa w ocenie badacza	Skala zastosowana dla oceny przez badacza obejmowała kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobra” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)	
Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz	Ból (poprawa umiarkowana/50%)	Wpływ na ból oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala bólu (poprawa o 1 punkt)	Wpływ na ból oceniano w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako	n (%), OR (95% CI)

	pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	
Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%)	Parcie na mocz oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt)	Ocena w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
Średnia objętość na mikcję	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.	Średnia, wartość p
Całkowita dobową objętość moczu	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.	Średnia, wartość p
Liczba mikcji na dobę	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.	Średnia, wartość p
Oddawanie moczu w nocy	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.	Średnia, wartość p
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane. Analizowano parametry laboratoryjne.	n (%), OR (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 21. Charakterystyka badania *Parsons 1993*

Badanie	<i>Parsons 1993</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Ocena wg Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (7 ośrodków)
Metodyka Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)

Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej PPS oraz do grupy otrzymującej PL. Kody randomizacji generowane komputerowo.
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>). Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodek. Dawka PPS wynosiła 300 mg na dzień, podawana w trzech podzielonych dawkach wynoszących 100 mg. Identycznie wyglądające kapsułki placebo były podawane w ten sam sposób.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. <i>II-rzędowe:</i> ogólna poprawa pacjenta w ocenie badacza, wpływ leczenia na ból i parcie na mocz, jakość życia (poprawa w zakresie snu, poprawa w zakresie stosunków płciowych), średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu, liczba mikcji na dobę, oddawanie moczu w nocy, pacjenci mający 3 mikcje mniej na dobę, średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, pacjenci ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm ³ <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne
Analiza ITT	Zachowana w analizie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 9/74 (12%)*, PL: 9/74 (12%)*; oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: PPS: 7/74 (9%)*, PL: 10/74 (14%)*.
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	<i>Parsons 1993 [22]</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Średnia pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu: 350-1000 cm³; • Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) wyrażony jako co najmniej 8 mikcji na dzień; • Nokturia wyrażona jako co najmniej 1-2 mikcje na noc; • Średnia objętość mikcji/wydalanego moczu: 50-200 cm³; <p>Pacjenci niespełniający 1 lub 2 z powyższych kryteriów zostali włączeni do badania, jeśli odczuwali ból i/lub umiarkowane parcie naglące (ang. <i>urgency</i>), posiadali negatywny wynik badania i kultury cytologii moczu oraz posiadali wynik badania cystoskopowego obrazującego krwawe wybroczyny i krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza. Należy podkreślić, iż do badania włączano pacjentów z przeważnie ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby, którzy doświadczyli minimalnej (lub żadnej) ulgi z otrzymywanego leczenia standardowego z zastosowaniem takich leków jak dopęcherzowo dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorki pary, hydrodilacja lub innych.</p>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci < 18 roku życia; • Kobiety w ciąży; • Kobiety w okresie laktacji; • Kobiety w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń; • Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej; • Skaza krwotoczna (ang. <i>bleeding diathesis</i>); • Stosowanie terapii przeciwwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie narkotyków; 	

- Alergia na polisiarczan pentozanu sodu;
- Brak dostępności na czas trwania badania bądź niezdolność do przestrzegania instrukcji;
- Stosowanie sztucznych słodzików;
- Obecność nawracającej bakteriurii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza;
- Zastosowanie produktu leczniczego *elmiron* w ciągu 4 tygodni przed badaniem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	PPS	PL		
Liczebność	74	74		
Wiek w latach, średnia	42,7	45,5		
Płeć żeńska, n (%)	74* (100)	69* (93)		
Rasa biała, n (%)	72* (97)	71* (96)		
Czas trwania choroby w latach, średnia	6,6	6,6		
Wyniki cystoskopowe, n (%)	Krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. <i>bloody fluid response</i>)	Łagodne	13* (18)	11* (15)
		Umiarkowane	27* (36)	27* (37)
		Ciężkie	34* (46)	35* (47)
	Szczeliny	Brak	2* (3)	3* (4)
		Niewiele	5* (7)	6* (8)
		Umiarkowanie	31* (42)	35* (47)
		Dużo	36* (49)	30* (41)
	Krwawe wybroczyny	Brak	1* (1)	1* (1)
		Niewiele	7* (9)	6* (8)
		Umiarkowanie	30* (41)	32* (43)
		Dużo	36* (49)	35* (47)
	Obecny wrzód Hunnera, n (%)	3* (4)	3* (4)	
Obecność innych nieprawidłowości, n (%)	8* (11)	6* (8)		
Pojemność pęcherza, średnia w cm ³	656	601		
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentozanu sodu na dobę)	3 razy na dobę		
Sposób podawania leku	doustnie	doustnie		
Leczenie dodatkowe	bd			
Okres trwania badania	3 miesiące			
Okres leczenia	3 miesiące			

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) albo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)	
Osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy	Skala zastosowana dla oceny przez badacza obejmowała kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobrą” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)	
Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz	Ból (poprawa umiarkowana/50%)	Wpływ na ból oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala bólu (poprawa o 1 punkt)	Wpływ na ból oceniano w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%)	Parcie na mocz oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt)	Ocena w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane. Analizowano parametry laboratoryjne.	n (%), OR (95% CI)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 22. Charakterystyka badania *Sant 2003*

Badanie		Sant 2003
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Ocena wg Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (7 ośrodków)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), podwójnie pozorowane (<i>double-masked</i>), badanie o schemacie czynnikowym 2x2.
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani w równych proporcjach do jednego z czterech ramion terapeutycznych (PPS w dawce 100 mg 3 razy dziennie, hydroksyzyna w docelowej dawce 50 mg raz dziennie przyjmowana przed snem, obydwa leki zawierające substancje czynne lub PL) przy zastosowaniu randomizacji blokowej ze stratyfikacją pod względem ośrodka klinicznego. Pacjenci otrzymujący hydroksyzynę oraz terapię skojarzoną nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>).
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I-rzędowy:</i> liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny Global Response Assessment (ang. <i>Global Response Assessment</i>, GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia</p> <p><i>II-rzędowe:</i> kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index</i>, <i>University of Wisconsin Symptom score</i>, objawy zgłaszane przez pacjentów dotyczące bólu/dyskomfortu i parcia na mocz oraz wyniki dobowego dzienniczka mikcji. Ocenę przeprowadzono po 3, 7, 10, 17 oraz 24 tygodniach po randomizacji.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne</p>	
Analiza ITT	Niezachowana w analizie skuteczności za wyjątkiem pierwszorzędowego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej. W badaniu <i>Sant 2003</i> nie przedstawiono danych dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie PPS oraz grupy pacjentów otrzymujących placebo.	
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 10/25 (40%), utraty pacjentów z badania z powodu braku satysfakcji z leczenia lub zmiany objawów: 7/25 (28%), utraty pacjentów z badania z innych powodów: 8/25 (32%).	
Źródła finansowania	<i>Quintiles; Pharmacia Corporation, Alza Corporation, Medtronic, Ortho-McNeil, Eli Lilly, ICOS, Alza Pharmaceuticals, Pharmacia, Bristol-Myers Squibb, Bioform, Abbey Moore, Roche, Lilly, Pfizer, Bard, Pharmacia, Yamanouchi, Indevus, Ono Pharmaceuticals, Bayer, GlaxoSmithKline</i>	
Publikacje do badania	<i>Sant 2003</i> [23]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Diagnoza śródmięzszowego zapalenia pęcherza moczowego (IC/BPS) potwierdzona na podstawie cystoskopii i hydrodystencji, zgodnie z kryteriami Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>); 		

- Umiarkowane objawy w częstoci oddawania moczu (co najmniej 11 razy dziennie) i bólu/dyskomfortu (ocenione jako co najmniej 4 w 0–9 skali Likerta), przez co najmniej 24 tygodnie przed rozpoczęciem badania;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Występowanie kiedykolwiek: kamieni pęcherza moczowego, gruźliczego zapalenia pęcherza moczowego, chorób neurologicznych lub cystopatii cukrzycowej, złośliwych guzów pęcherza moczowego, raka cewki moczowej;
- Występowanie w ciągu ostatnich 3 lat: raka macicy, raka szyjki macicy lub pochwy u kobiet;
- Występowanie w ciągu ostatnich 6-12 tygodni: bakteryjnego zakażenia dróg moczowych, aktywnej opryszczki narządów płciowych, krwiomoczu;
- Jednoczesne występowanie: aktywnych kamieni w cewce moczowej, kamieni w cewce moczowej, uchyłków cewki moczowej, udokumentowanego przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego (wyłącznie u mężczyzn), aktywnego zapalenia pochwy, ciąży oraz karmienie piersią (wyłącznie u kobiet);
- Zastosowanie w przeszłości: cyklofosfamidu, napromieniania miednicy, cystoplastyki augmentacyjnej, cystektomii lub cystolizy, neurektomii, wszczepionego stymulatora nerwów obwodowych, operacji lub leczenia prostaty (wyłącznie u mężczyzn);
- Zastosowanie/Przejsie w ciągu ostatnich 24 tygodni: dopęcherzowo pałeczki *Calmette'a-Guérina* (BCG), operacyjnego leczenia nietrzymania moczu, cystocele, rectocele, operacji przezpochwowych, histerektomii, wypadnięcia pochwy, porodu naturalnego lub cesarskiego cięcia (wyłącznie u kobiet);
- Zastosowanie/Przejsie w ciągu ostatnich 6-12 tygodni: rozszerzenia cewki moczowej, cystometrogramu, urodynamiki, cystoskopii/hydrodystencji, biopsji pęcherza moczowego, biopsji prostaty (wyłącznie u mężczyzn), jakiegokolwiek leczenia dopęcherzowego innego niż BCG;
- Rozpoczęcie w ciągu ostatnich 4 tygodni jakiegokolwiek nowej terapii na śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego, okres *wash-out* dla doustnego PPS oraz hydrokyszyzny[^];
- Obecne stosowanie: cymetydyny, dopęcherzowej heparyny, przewlekle stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, uspokajających antagonistów receptora histaminowego-1;
- Maksymalna objętość wydalanego moczu > 350 cm³, objętość moczu resztkowego > 150 cm³ oznaczona za pomocą ultradźwięków lub cewnika (wyłącznie u mężczyzn), test czynności wątroby > 1,5-krotności górnej granicy normy, odchylenia od normy w wynikach testów krzepnięcia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	PPS	PL	
Liczebność	29	31	
Wiek w latach, średnia (SD)	48,7 (15,1)	41,6 (15,5)	
Płeć żeńska, n (%)	26 (90)	28 (90)	
Rasa, n (%)	Biała	21 (72)	29 (94)
	Czarna	4 (14)	0
	Hiszpanie	3 (10)	0
	Inna	1 (4)	2 (6)
Pacjenci z wcześniejszymi objawami trwającymi ≥52 tygodnie, n (%)	28 (96)	29 (94)	
Ocena bólu (0-9), średnia (SD)	6,3 (1,4)	6,0 (1,3)	
Ocena parcia na moczu (0-9), średnia (SD)	6,9 (1,2)	6,5 (1,5)	
Częstość dobową, średnia (SD)	18,3 (6,8)	18,9 (10,3)	
Wskaźnik objawów śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego (0-20), średnia (SD)	14,3 (3,3)	14,6 (3,3)	
Wskaźnik dolegliwości związanych z śródmiaższowym zapaleniem pęcherza moczowego (0-16), średnia (SD)	12,8 (2,7)	12,8 (2,4)	
Wskaźnik śródmiaższowego zapalenia płuc w skali Wisconsin (0-42), średnia (SD)	30,4 (6,8)	32,9 (6,7)	

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentozanu sodu na dobę)	3 razy na dobę
Sposób podawania leku	doustne	doustne
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres trwania badania	6 miesięcy	
Okres leczenia	6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 7-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny Global Response Assessment (ang. <i>Global Response Assessment</i> , GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia. Ocenę GRA przeprowadzono w 7-punktowej skali, w której pacjenci mogli ocenić ogólną reakcję na leczenie w porównaniu z oceną wyjściową jako znaczne pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, nieznaczne pogorszenie, brak zmian, nieznaczną poprawę, umiarkowaną poprawę lub znaczną poprawę. Pacjenci zgłaszający jedną z dwóch ostatnich kategorii zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie.	n (%), OR (95% CI)
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index</i>	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS oraz wpływ objawów związanych z IC/BPS na pacjenta. Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)
Ocena nasilenia bólu/dyskomfortu oraz parcia na pęcherz moczowy	Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)
24-godzinny profil moczu	Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Wstępny protokół badania wykluczał pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni PPS w dawce wynoszącej co najmniej 100 mg podawanej trzy razy dziennie lub hydroksyzyną w dawce 10 mg podawanej raz dziennie przez więcej niż 12 kolejnych tygodni. Powyższe kryterium zostało zmienione w celu usprawnienia rekrutacji. Około 15 z 121 pacjentów (12%) w badaniu zostało zrandomizowanych przed tą poprawką.

11.4. Charakterystyka badań klinicznych: analiza wrażliwości

Tabela 23. Charakterystyka badania *Parsons 1987*

Badanie	<i>Parsons 1987</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA

Ocena wg Cochrane Collaboration		Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (2 ośrodki)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo. Badanie przeprowadzone w metodyce <i>cross-over</i> .
	Randomizacja	<p>Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy PPS lub grupy otrzymującej PL na okres 3 miesięcy (Część A). Po 3 miesiącach trwania Części A badania, niezależnie od otrzymanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy odpowiedzieli (ang. <i>responders</i>) na leczenie kontynuowali otrzymywaną dotychczas terapię przez kolejne 3 miesiące; • Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (ang. <i>non-responders</i>) zostali włączeni do Części B badania z przejściem (<i>cross-over</i>) na leczenie, którego nie otrzymywali w Części B (z PPS do PL lub z PL do PPS). <p>W Części B badania (po <i>cross-over</i>) pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie PPS lub PL podczas Części A badania otrzymywali PL (wcześniejsze PPS) lub PPS (wcześniejsze PL). Natomiast pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie PPS mogli powrócić w ciągu kolejnych 3 miesięcy, jeśli w dalszym ciągu uzyskiwali pozytywną odpowiedź na leczenie, mogli przejść na leczenie PL.</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono dane pochodzące z Części A badania.</p>
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>).
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p>Skuteczność: zgłaszana przez pacjentów poprawa czterech typowych objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Pacjenta uznawano za reagującego na leczenie w przypadku zgłoszenia 50% poprawy w porównaniu z wartością wyjściową dla danego objawu po 3 miesiącach leczenia. Oceny dokonano w 5-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>).</p> <p>W badaniu nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Przedstawiono informację, iż spośród 62 pacjentów, którzy ukończyli badanie u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie wysypki skórnej (jedynie odnotowane zdarzenie niepożądane).</p>
Analiza ITT		Niezachowana
Utrata pacjentów z badania		Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania. Do udziału w badaniu zrandomizowano 75 pacjentów, z których 62 ukończyło badanie. 4 pacjentów utracono z badania przed otrzymaniem leku, 9 pacjentów nie wróciło, aby ukończyć badanie.
Źródła finansowania		bd
Publikacje do badania		<i>Parsons 1987 [24], EMA [25]</i>
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Co najmniej 1 rok objawów, obejmujących parcie na mocz, częstotliwość, nokturie i/lub ból; • Ujemny wynik posiewów moczu; • Wynik badania cystoskopowego wykazujący wrzód lub krwawe wybroczyny (po rozszerzeniu pęcherza); • Przeprowadzona biopsja wykazująca zapalenie i negatywne badania cytologiczne. 		

Kryteria wykluczenia		
Brak danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Ogółem	
Liczebność	75	
Wiek w latach, średnia (zakres)	45 (19-81)	
Płeć żeńska, n (%)	68* (90)	
Obecność wrzodów, n (%)	21* (28)	
Odczuwanie bólu, n (%)	56* (75)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę lub 200 mg dwa razy dziennie w zależności od ośrodka, w którym byli leczeni	
Sposób podawania leku	Doustne	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres obserwacji	Początkowy czas trwania leczenia: 3 miesiące. Faza <i>cross-over</i> w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przez dodatkowe 3 miesiące bez leczenia (z PPS do BSC i na odwrót). W niniejszej analizie uwzględniono dane po 3 miesiącach leczenia pochodzące z Części A badania (przed <i>cross-over</i>).	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Polepszenie stanu zdrowia w zakresie takich parametrów jak ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu i nokturia	Pacjenta uznawano za reagującego na leczenie w przypadku zgłoszenia 50% poprawy w porównaniu z wartością wyjściową dla danego objawu (ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu oraz nokturia) po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)
Liczba dziennego oddawania moczu	Badana przed i po terapii	N (%), średnia (SD)
Średnia dzienna objętość wydalanego moczu	Badana przed i po terapii	średnia (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 24. Charakterystyka badania *Nickel 2015*

Badanie	<i>Nickel 2015</i>
Charakterystyka badania	
Podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Ocena wg Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (67 ośrodków)
Metodyka Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), trzyramienne, kontrolowane placebo.

Randomizacja	<p>Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej PPS w dawce 100 mg raz dziennie, do grupy otrzymującej PPS w dawce 100 mg trzy razy dziennie lub do grupy otrzymującej placebo.</p> <p>Zastosowano randomizację blokową, plan randomizacji generowany komputerowo. Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu PPS.</p> <p>Pacjenci otrzymujący PPS w dawce 100 mg raz dziennie nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie (nieadekwatna interwencja).</p>
Zaślepienie	<p>Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>).</p> <p>Zaślepienie względem pacjentów oraz lekarzy (na temat leku oraz dawki)**</p>
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I-rzędowy:</i> ≥30% redukcja wyniku w skali ICSI - skala <i>O'Leary-Sant'a</i> (<i>O'LearySant Interstitial Cystitis Symptom Index</i>)</p> <p><i>II-rzędowe:</i> ≥ 4 punktowa redukcja wyniku w skali ICSI; ≥ 50% poprawa odczuwania bólu w skali PORIS (ang. <i>Patient's Overall Rating of Improvement of Symptoms</i>; <i>ogólna ocena pacjenta dotycząca poprawy objawów</i>); ≥ 50% poprawa w częstości oddawania moczu w skali PORIS; ≥ 50% poprawa ogólnego stanu zdrowia w skali PORIS; umiarkowana/wyraźna poprawa na podstawie pierwszego pytania oceny GRA; średnia zmiana w skali nasilenia bólu; średnia zmiana w częstości oddawania moczu; średnia zmiana w pytaniu 1 GRA</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia</p>
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 53/122 (46,6%)\$, PL: 55/118 (43,4%)\$.
Źródła finansowania	<i>Janssen Research & Development, LLC</i>
Publikacje do badania	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacja: <i>Nickel 2015</i> [26], • Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [27]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; • Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego/zespół bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS) potwierdzone na podstawie całkowitego wyniku ≥ 8 według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego <i>O'Leary-Sant</i> (ICSI) oraz wyniku > 0 w przypadku każdego z komponentów (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania moczu oraz nokturia) niezwiązane z infekcją dróg moczowych na co najmniej 6 miesięcy przed skringiem; • Co najmniej 10 mikcji w ciągu dnia (≥ 30 mikcji w ciągu 3 kolejnych dni), z czego ≥ 1 miała miejsce w ciągu nocy (wynik ≥ 1 w punkcie trzecim wskaźnika ICSI); • Brak leczenia dopęcherzowego (np. rozszerzanie pęcherza, dimetylosulfotlenek) oraz cystoskopii w ciągu 4 tygodni przed skringiem; • Brak dowodów mikroskopowych na obecność krwiomoczu lub brak dodatniego wyniku na istnienie znaczącej choroby urologicznej w ciągu ostatniego roku; • Niestosowanie leków wpływających na objawy IC/BPS (m.in. leki przeciwdepresyjne, antyhistaminowe, przeciwskurczowe, przeciwoholinergiczne) w ciągu 4 tygodni przed skringiem; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	
Kryteria wykluczenia	
Brak danych	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PPS	PL
Liczebność	122	118
Wiek w latach, średnia (SD); mediana (zakres)	42,7 (15,71); 42,0 (19; 85)	44,6 (14,58); 44,0 (18; 78)
Płeć żeńska, n (%)	113 (92,6)	101 (85,6)
Rasa, n (%)	Kaukaska	103 (84,4)
	Czarna	8 (6,6)
	Azjatycka	5 (4,1)
	Hiszpanie	5 (4,1)
	Inna	1 (0,8)
BMI (kg/m ²), średnia (SD); mediana (zakres)	27,1 (11,02); 24,7 (16,8; 129,8)	27,0 (6,50); 25,7 (17,1; 45,4)
Całkowity wynik w ICSI*, średnia (SD); mediana (zakres)	13,3 (3,12); 14,0 (8; 20)	13,8 (3,06); 14,0 (7; 20)
Skala intensywności bólu [^] , średnia (SD); mediana (zakres)	4,7 (2,25); 5,0 (0; 10)	5,2 (2,25); 5,0 (0,10)
Częstość oddawania moczu na dzień ^{&} , średnia (SD); mediana (zakres)	14,7 (4,02); 13,8 (10; 35)	16,0 (7,79); 14,3 (9; 77)
Pacjenci nieleczeni wcześniej PPS, n (%)	106 (86,9)	97 (82,2)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentozanu sodu na dobę)	3 razy na dobę
Sposób podawania leku	doustne	doustne
Leczenie dodatkowe	Jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że wpływają na objawy IC/BPS (śródmiąższowe zapalenia pęcherza moczowego /zespół bolesnego pęcherza moczowego), należy ograniczyć do ≤ 28 dni, w zależności od zaostżeń.	
Okres trwania badania	6 miesięcy	
Okres leczenia	6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny <i>Global Response Assessment</i>	Liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny <i>Global Response Assessment</i> (ang. <i>Global Response Assessment</i> , GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia. Ocenę GRA przeprowadzono w 7-punktowej skali, w której pacjenci mogli ocenić ogólną reakcję na leczenie w porównaniu z oceną wyjściową jako znaczne pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, nieznaczne pogorszenie, brak zmian, nieznaczną	n (%), OR (95% CI)

poprawę, umiarkowaną poprawę lub znaczną poprawę. Pacjenci zgłaszający jedną z dwóch ostatnich kategorii zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie.

*Suma 4 indywidualnych pytań, każde w skali 0-5, wyższe wyniki wskazują na gorsze symptomy; ^11-punktowa skala (0-10), gdzie 0 oznacza brak bólu, 10 - ból tak silny, jaki można sobie wyobrazić; &Pochodzi ze średniej liczby codziennych zdarzeń z 24-godz. rekordu moczu zbieranego w ciągu 3 kolejnych dni przed rozpoczęciem badania, N=110 pacjentów dla PPS, N = 107 pacjentów dla placebo; **Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; §Obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.5. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej

W przypadku badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji oraz analizowanych punktów końcowych.

Tabela 25. Charakterystyka badania *Sand 2008*

Badanie	<i>Sand 2008</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza badania RCT do którego włączono 380 pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniała podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSII)</i>; • Kwestionariusz satysfakcji pacjenta.
Źródła finansowania	<i>Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs</i>
Publikacje do badania	<i>Sand 2008</i> [28]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC/BPS opartym na podstawie objawów IC/BPS trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na moc, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na moc. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie innych terapii na IC/BPS; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Choroby wątroby lub istotne nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby; • Stosowanie warfaryny, antykoagulantów, heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu, streptokinazy lub aspiryny w wysokich dawkach (≥ 1 g); • Obecność tętniaków, trombocytopenii, hemofilii, owrzodzeń przewodu pokarmowego, polipów, uchyłków; • Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej w kale; • Nadwrażliwość na PPS, celulozę mikrokrystaliczną, stearynian magnezu lub heparynę; • Operacja przed, w trakcie lub w ciągu 4 tygodni po badaniu; • Historia bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), pęcherza neurogennego, napromieniania miednicy, chemicznego zapalenia pęcherza moczowego lub raka w dolnej części brzucha; • Gruźlicze zapalenie pęcherza moczowego, schistosomatoza dróg moczowych, bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), kamica pęcherza moczowego/moczowodu; • Klinicznie istotne zapalenie pochwy lub obturacyjny łagodny przerost prostaty lub cewki moczowej i/lub niedrożność pęcherza moczowego, aktywna opryszczka narządów płciowych; • Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy lub dopęcherzowej terapii na IC/BPS w ciągu 30 dni od włączenia do badania; • Jakiegokolwiek schorzenia współistniejącego, które mogłoby zakłócać procedury badawcze; 	

- Przyjmowanie badanego leku lub urządzenia w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PPS	
Liczebność	128	
Wiek w latach, średnia (zakres)	45,0 (19–84)	
Płeć żeńska, %	90,6	
Ciężkość objawów chorobowych według skali ICSI, %	Łagodne (0-6)	4,8
	Średnie (7-14)	68,5
	Ciężkie (15-20)	26,6
Czas od diagnozy IC/BPS w miesiącach, średnia (SD)	37,8 (58,0)	
Liczba mikcji podczas przebudzenia, średnia (SD)	12,9 (5,3)	
Średnia objętość mikcji na dobę w ml, średnia (SD)	127,3 (68,9)/N=126	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisíarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie dotychczas przyjmowanych leków w dotychczasowych dawkach, uwzględniając leki przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe na IC/BPS. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.	
Okres obserwacji	32 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz satysfakcji pacjenta	<p>Satysfakcja pacjentów z leczenia oceniana przez chorych w 4, 8, 16, 24 i 32 tygodniu terapii na podstawie kwestionariusza: Jak oceniasz zadowolenie z badanego leku PPS na objawy IC/BPS? (1) Niezwykle zadowolony (2) Bardzo zadowolony (3) Zadowolony (4) Trochę niezadowolony (5) Bardzo niezadowolony (6) Niezwykle niezadowolony</p> <p>Jak oceniasz korzyść ze stosowania badanego leku PPS na objawy IC/BPS? (1) Bardzo skorzystałem (2) Trochę skorzystałem (3) Niewiele skorzystałem (4) Brak korzyści</p> <p>Czy poleciłbyś terapię PPS na objawy BPS /IC drugiej osobie? (1) Tak (2) Nie (3) Nie jestem pewny</p> <p>Biorąc pod uwagę twoje doświadczenie z innymi lekami lub terapiami objawów</p>	n (%)

	IC/BPS, czy powiedziałbyś, że lek PPS zapewnia: (1) Znacznie lepszą ulgę w objawach (2) Nieco lepszą ulgę w objawach (3) Ten sam poziom ulgi w objawach (4) Nieco gorszą ulgę w objawach (5) Gorszą ulgę w objawach	
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i> (ICSI)	Kwestionariusz ICSI ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Ocena przez chorych w 4, 8, 16, 24 i 32 tygodniu terapii na podstawie kwestionariusza ICSI.	n (%)

Tabela 26. Charakterystyka badania *Nickel 2008a*

Badanie	<i>Nickel 2008a</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniła podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i> (ICSI); • Kwestionariusz MOS SexFn (<i>The Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale</i>); • Kwestionariusz MOS Short Form (SF)-12 QOL.
Źródła finansowania	<i>Ortho Women's Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</i>
Publikacje do badania	<i>Nickel 2008a</i> [29]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza IC/BPS oparta na podstawie historii objawów IC/BPS trwających co najmniej 6 miesięcy lub pozytywnego wyniku badania endoskopowego, dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy bądź terapii dopęcherzowej w ciągu 30 dni. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	PPS
Liczebność	128
Wiek w latach, średnia (SD)	44,97 (14,02)
Płeć żeńska, n (%)	116 (91)*
Wynik w skali ICSI, średnia (SD)	12,27 (3,49) dla N=124
Wyniki kwestionariusza funkcjonowania seksualnego MOS, średnia (SD)	56,06 (37,96) dla N=121
Wyniki fizycznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (SD)	41,70 (11,10) dla N=123
Wyniki psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (SD)	45,95 (10,99) dla N=123

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz antyhistaminowych podczas trwania badania.	
Okres obserwacji	32 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i>	Kwestionariusz ICSI ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC/BPS. Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>MOS SexFn (The Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale)</i>	Kwestionariusz ocenia libido, pobudzenie oraz problemy związane z życiem seksualnym. Składa się z 4 obszarów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie seksualne (wynik od 0-100). Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>MOS Short Form (SF)-12 QOL</i>	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Na każdą kategorię składa się ocena 4 podskal punktowanych maksymalnie do 50 punktów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie. Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 27. Charakterystyka badania *Nickel 2008b*

Badanie	<i>Nickel 2008b</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniła podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i> (ICSI) oraz <i>O'Leary-Sant IC Problem Index</i> (ICPI).
Źródła finansowania	<i>Ortho Women's Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</i>
Publikacje do badania	<i>Nickel 2008b</i> [30]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC/BPS opartym na podstawie objawów IC/BPS trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na moc, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na 	

podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz.

Kryteria wykluczenia

- Stosowanie innych terapii na IC/BPS;
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- Choroby wątroby lub istotne nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby;
- Stosowanie warfaryny, antykoagulantów, heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu, streptokinazy lub aspiryny w wysokich dawkach (≥ 1 g);
- Obecność tętniaków, trombocytopenii, hemofilii, owrzodzeń przewodu pokarmowego, polipów, uchyłków;
- Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej w kale;
- Nadwrażliwość na PPS, celulozę mikrokrystaliczną, stearynian magnezu lub heparynę;
- Operacja przed, w trakcie lub w ciągu 4 tygodni po badaniu;
- Historia bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), pęcherza neurogennego, napromieniania miednicy, chemicznego zapalenia pęcherza moczowego lub raka w dolnej części brzucha;
- Gruźlicze zapalenie pęcherza moczowego, schistosomatoza dróg moczowych, bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), kamica pęcherza moczowego/moczowodu;
- Klinicznie istotne zapalenie pochwy lub obturacyjny łagodny przerost prostaty lub cewki moczowej i/lub niedrożność pęcherza moczowego, aktywna opryszczka narządów płciowych;
- Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy lub dopęcherzowej terapii na IC/BPS w ciągu 30 dni od włączenia do badania;
- Jakiegokolwiek schorzenia współistniejącego, które mogłoby zakłócać procedury badawcze;
- Przyjmowanie badanego leku lub urządzenia w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Wczesne leczenie		Późne leczenie		
	≤ 3 miesiące	≤ 6 miesięcy	≥ 24 miesiące	≥ 36 miesięcy	
Liczebność, n	41	57	46	36	
Wiek w latach, średnia (zakres)	40 (22-67)	41 (19-77)	48 (24-84)	49 (24-84)	
Płeć żeńska, %	87,8	87,7	95,7	97,2	
Rasa biała, %	92,7	94,7	91,3	94,4	
Wynik w skali ICSI, średnia (SD)	11,4 (3,18)	11,7 (3,33)	13,0 (3,50)	13,1 (3,38)	
Wynik w skali ICPI, średnia (SD)	10,6 (3,29)	10,9 (3,45)	11,6 (3,36)	11,6 (3,29)	
Nasilenie ciężkości objawów chorobowych według skali ICSI, %	Ciężkie (15-20)	7 (17,1)	13 (22,8)	13 (28,3)	11 (30,6)
	Umiarkowane (7-14)	31 (75,6)	40 (70,2)	30 (65,2)	22 (61,1)
	Łagodne (0-6)	2 (4,9)	3 (5,3)	1 (2,2)	1 (2,8)
	Dane niedostępne	1 (2,4)	1 (1,8)	2 (4,3)	2 (5,6)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie i sposób podania	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie dotychczas przyjmowanych leków w dotychczasowych dawkach, uwzględniając leki przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe na IC/BPS. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.
Okres obserwacji	32 tygodnie

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i> (ICSI)	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC/BPS.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Problem Index</i> (ICPI)	Ocenia wpływ objawów związanych z IC/BPS na pacjenta. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 16 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC/BPS.	Średnia (SD)

Tabela 28. Charakterystyka badania *Nickel 2009*

Badanie	<i>Nickel 2009</i>	
Charakterystyka badania		
Metodyka	Retrospektywna analiza (analiza <i>post-hoc</i>) opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniła podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index</i> (ICSI); • Kwestionariusz MOS Short Form (SF)-12 QOL; • Zmodyfikowana skala <i>Medical Outcomes Study Sleep</i>; • Odpowiedź na leczenie. 	
Źródła finansowania	<i>Ortho Women's Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</i>	
Publikacje do badania	<i>Nickel 2009</i> [31]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC/BPS opartym na podstawie objawów IC/BPS trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz. 		
Kryteria wykluczenia		
Nie przedstawiono.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PPS	
Liczebność	128	
Wiek w latach, średnia (zakres)	45,0 (19–84)	
Płeć żeńska, %	90,6	
Nasilenie objawów według skali ICSI, %	Łagodne (0-6)	4,8
	Średnie (7-14)	68,5
	Ciężkie (15-20)	26,6
Wynik w skali ICSI, średnia (zakres)*	12,3 (5–20)	

Wyniki kwestionariusza <i>MOS Sleep</i> , średnia (zakres)**	58,4 (3,3–93,3)	
Wyniki fizycznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (zakres)^	41,7 (16–60)	
Wyniki psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (zakres)^	46,0 (12–64)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjenci otrzymujący stabilną terapię na IC/BPS (leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe) mogli kontynuować leczenie. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.	
Okres obserwacji	32 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie u pacjentów co najmniej 30% redukcji w danym punkcie badania (32 tydzień lub ostatnia obserwacja) w skali ICSI względem wartości wyjściowej.	n (%)
Zmodyfikowany kwestionariusz <i>MOS Sleep</i>	Ocenia 6 obszarów snu, takie jak: inicjacja snu (1 obszar), utrzymanie (1 obszar), problemy z oddychaniem (1 obszar), adekwatność (2 obszary) oraz senność (1 obszar). Ocena od 0 do 100, wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie snu.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p
Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)</i>	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC/BPS.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p
Kwestionariusz <i>MOS Short Form (SF)-12 QOL</i>	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p

*Dla N-124; **Dla N-126; ^Dla N-123

11.6. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej i poszerzonej oceny bezpieczeństwa

W przypadku badań włączonych do oceny efektywności praktycznej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji oraz analizowanych punktów końcowych.

Tabela 29. Charakterystyka badania *Hanno 1997*

Badanie	<i>Hanno 1997</i>
---------	-------------------

Charakterystyka badania		
Ocena wg NICE	6/8	
Metodyka badania	Długoterminowe (1986-1996), prospektywne badanie, typu <i>open-label</i> (podtyp IVC)	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (ang. <i>global evaluation scales</i>); • Wpływ leczenia na ból, parcie na mocz, częstość oddawania moczu i oddawania moczu w nocy; • Zdarzenia niepożądane. 	
Źródła finansowania	<i>Baker Norton Pharmaceuticals</i>	
Publikacje do badania	<i>Hanno 1997</i> [40]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej i żeńskiej, u których zdiagnozowano wcześniej IC/BPS na podstawie oceny objawów i badania cystoskopowego; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci <18 roku życia; • Kobiety w ciąży, w okresie laktacji, w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń; • Dowody na aktywność choroby wrzodowej; • Udokumentowane zaburzenia krwawienia lub koagulopatia; • Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego; • Dowody lub diagnoza osteoporozy; • Stwierdzona alergia na polisiarczan pentozanu sodu lub substancje pomocnicze; • Pęcherz neurogenny; • Rak pęcherza moczowego; • Schistosomatoza pęcherza moczowego; • Niezdolność do wykonania dalszych badań lub instrukcji. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PPS	
Liczebność	2809	
Wiek w latach, %	<20 lat	1
	21 - 40 lat	40
	41 – 50 lat	23
	51 - 60 lat	12
	>60 lat	23
Płeć żeńska, %	90	
Rasa biała, %	94	
Pacjenci z historią IC/BPS ≥ 3 lat, %	61	
Wyjściowe nasilenie objawów, %	Brak/łagodny	7
	Umiarkowany	31
	Ciężki/Nie do wytrzymania	56
	Nieznany	6
	Brak/łagodna	14

Nagła potrzeba wydalania moczu	Umiarkowana	34
	Ciężka	51
	Nieznana	1
Częstotliwość wydalania moczu	<8	8
	8-24	67
	25-72	20
	≥73	1
	Nieznana	3
Nokturia	<3	21
	3-10	67
	11-24	7
	≥25	2
	Nieznana	3
Obecność wrzodu Hunnera, %		14
Obecność szczelin, blizn lub glomerulacji, %		80
Pacjenci niestosujący w przeszłości DMSO lub brak informacji na temat stosowania DMSO, %		29
Pacjenci stosujący 1 cykl DMSO, %		57
Pacjenci stosujący ≥2 cykle DMSO, %		14
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Okres trwania badania	<p>do 10 lat (1986-1996), powyżej 60 miesięcy</p> <p>Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 35 miesięcy, jednakże z powodu nowych pacjentów włączanych nieprzerwanie w trakcie trwania badania (od 1986 do 1996 r.) czas trwania leczenia wśród poszczególnych pacjentów był różny.</p> <p>Spośród 2809 pacjentów włączonych do badania, 585 (21%) było aktywnych (otrzymali lek po 1 sierpnia 1995 r.) w czasie trwania analizy, 2112 przerwało leczenie (59% przerwało leczenie w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii).</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (ang. <i>global evaluation scales</i>)	<p>Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-6, gdzie: 1 = gorzej, 2 = brak zmian, 3 = niewielka poprawa, 4 = umiarkowana poprawa, 5 = duża poprawa, 6 = całkowita poprawa.</p> <p>W ramach całkowitej skali oceny analizowano ogólną poprawę,</p>	Odsetki pacjentów

	poprawę w zakresie bólu oraz poprawę w zakresie parcia na mocz.	
Skala bólu/dyskomfortu	<p>Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 2-punkty w porównaniu z wartością wyjściową.</p> <p>Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-10, gdzie: 0 = brak, 1-3 = łagodne, 4-6 = umiarkowane, 7-9 = ciężkie, 10 – nie do wytrzymania.</p>	Odsetki pacjentów
Skala intensywności parcia na mocz	<p>Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 1-punkt w porównaniu z wartością wyjściową.</p> <p>Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-3, gdzie: 0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie.</p>	Odsetki pacjentów
Częstotliwość oddawania moczu	<p>Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 3-punkty w porównaniu z wartością wyjściową.</p> <p>Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania (liczba mikcji/dzień).</p>	Średnia (SD)
Nokturia	<p>Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 1-punkt w porównaniu z wartością wyjściową.</p> <p>Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania (liczba mikcji/noc).</p>	Średnia (SD)

Tabela 30. Charakterystyka badania *Jepsen 1998*

Badanie	<i>Jepsen 1998</i>
Charakterystyka badania	
Ocena wg skali NICE	6/8
Metodyka	Długoterminowe (1987-1995), prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (<i>podtyp IVC</i>)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólna poprawa;

	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane; • Utrata pacjentów z badania. 			
Źródła finansowania	bd			
Publikacje do badania	<i>Jepsen 1998</i> [41]			
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza IC/BPS na podstawie kombinacji drażliwych objawów związanych z wydalaniem, brakiem zakażenia moczu i innych obiektywnych przyczyn objawów oraz wyników badań endoskopowych (np. historia nowotworów urotelialnych, wcześniejsza radioterapia miednicy) oraz cystoskopii w znieczuleniu z hydrodystensją przed wejściem do badania; • Pacjenci z objawami choroby; • Pacjenci z co najmniej jednym wcześniejszym leczeniem, które zakończyło się niepowodzeniem. 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci <18 roku życia; • Kobiety w ciąży, w okresie laktacji, w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń; • Obecność wrzodów trawiennych; • Skaza krwotoczna; • Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego; • Osteoporoza; • Stwierdzona alergia na polisiarczan pentozanu sodu; • Brak pisemnej zgody; • Niezdolność do wykonania dalszych badań lub instrukcji. 				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	PPS			
Liczebność	97			
Wiek w latach, średnia (zakres)	45 (19-81)			
Liczba kobiet, n (%)	92 (95)*			
Czas trwania objawów choroby w miesiącach, średnia (zakres)	66 (6 - 240)			
Obecność wrzodu Hunnera podczas cystoskopii, %	7,4			
Obecność innych nieprawidłowości [^] podczas cystoskopii, %	7,7			
Pacjenci z przewlekłymi zapaleniami (od łagodnych do ciężkich), obrzękami, i/lub przekrwieniem naczyń podśluzówkowych, n (%) / N	41 (80,4) / 51			
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Klorpaktyna**	76 (78,4)		
	DMSO (dimetylosulfotlenek)**	74 (76,3)		
	Azotan srebra**	28 (28,9)		
	Hydrodystencja	24 (24,1)		
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	23 (23,7)		
	Leki spazmolityczne	8 (8,2)		
	Fenazopirydyna	3 (3,1)		
	PPS	3 (3,1)		
	Heparyna	2 (2,1)		
	Inne	6 (6,2)		
Podgrupy pacjentów	PPS <3	PPS >3	PPS-C	PPS-C18

N		22	64	11	6
Parametry cystoskopowe	Pojemność pęcherza (ml)	642	572	626	564
	Obecność krwi w moczu (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,4	2,8	2,6	2,6
	Glomerulacje (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,5	2,8	2,6	2,4
	Krwawe wybroczyny (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,8	3,2	3,0	3,0
	Wrzód Hunnera, %	4,7	7,8	11	0
	Nieprawidłowość pęcherza, %	14,3	6,5	11	20
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie i sposób podania		100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie			
Leczenie dodatkowe		Brak leczenia#: 33 pacjentów (34%), antydepresanty: 21 pacjentów (21,6%), leki przeciwbólowe: 21 pacjentów (21,6%), fenazopirydyna: 6 pacjentów (6,2%), leki przeciwskurczowe: 11 pacjentów (11,3%), leki przeciwłękowe: 9 pacjentów (9,3%), antybiotyki: 9 pacjentów (9,3%), leki antyhistaminowe: 1 pacjent (1,0)			
Okres trwania badania		Do 116 miesięcy. Średni czas od zakończenia leczenia do wypełnienia kwestionariuszy wynosił 42 miesiące (zakres: 0-306). W badaniu <i>Jepsen 1998</i> pacjentów podzielono na 3 grupy: 1) PPS <3: pacjenci, którzy przegrali leczenie po <3 miesiącach leczenia; 2) PPS >3: pacjenci, którzy przegrali leczenie po >3 miesiącach leczenia; 3) PPS-C: pacjenci, którzy nadal kontynuują leczenie do zakończenia badania. Do ostatniej grupy wchodziła podgrupa pacjentów leczonych PPS >18 miesięcy (PPS-C18). Średni czas trwania leczenia u wszystkich pacjentów wynosił 12,3 miesiąca.			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych					
Punkt końcowy		Definicja		Sposób przedstawienia wyników	
Ogólna poprawa		Oceniany przez pacjentów na podstawie kwestionariusza.		n (%)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Nieprawidłowości inne niż wrzody, szczeliny, blizny i wybroczyny; *Podanie dopęcherzowe; #Za wyjątkiem estrogenów oraz tabletek antykoncepcyjnych

11.7. Analiza wrażliwości

11.7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy: badanie *Parsons 1987* [24] oraz badanie *Nickel 2015* [26]. W próbie klinicznej *Parsons 1987* oceniana interwencja (polisiarczan pentozanu sodu) była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka. Autorzy pracy *Parsons 1987* nie przedstawili jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatne dawkowanie [mieszane dawkowanie]). Natomiast do badania *Nickel 2015* włączono szerszą populację pacjentów

w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego *elmiron* (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatną populację). Charakterystyka pacjentów włączonych do pracy *Nickel 2015* była szersza niż wskazanie rejestracyjne dla leku *elmiron*, ponieważ nie objęto kryteriami włączenia obecności glomerulacji lub obecności wrzodów Hunnera. Ponadto do próby klinicznej *Nickel 2015* włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również (zamierzone lub nie) leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC.

Autorzy niniejszego opracowania w zakresie oceny skuteczności zdecydowali o przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości uwzględniające najważniejsze wyniki z:

- 4 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987* (zgodność w zakresie populacji docelowej; z wyłączeniem badania *Nickel 2015*);
- 5 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987* oraz *Nickel 2015*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego dostępne dowody powoływały na przeprowadzenie jednej analizy wrażliwości z uwzględnieniem 3 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Nickel 2015*.

Autorzy niniejszego opracowania podjęli decyzję o przeprowadzeniu metaanalizy wyłącznie dla zbieżnych punktów końcowych z punktami końcowymi dostępnymi dla badań uwzględnionych w analizie głównej (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003*).

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do analizy wrażliwości wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 11.4.

11.7.2. Skuteczność kliniczna

W analizie wrażliwości zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie dla punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi dostępnymi dla badań uwzględnionych w analizie głównej (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003*).

W związku z powyższym w analizie wrażliwości zostaną przedstawione wyniki dla ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*), oceny nasienia bólu przez pacjenta, oceny parcia na mocz przez pacjenta, średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średniej objętości na mikcję oraz liczby mikcji na dobę.

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli.

11.7.2.1. Analiza wrażliwości dla populacji zgodnej z wnioskowaną (z wyłączeniem badania *Nickel 2015*)

Tabela 31. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69 (1,00; 7,25)	7 (4; 476)	0,050	OR=2,71 (1,65; 4,46) <i>fixed effects model</i> NNT=6 (4; 12)	Cochran Q=0,21(df=3) p=0,976 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7* (13)					
	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48 (1,13; 5,45)	7 (4; 43)	0,024		
			BSC	74	12* (16)					
	<i>Sant 2003</i>	6 mies.	PPS	29	8 (28)	2,57 (0,68; 9,71)	-	0,164		
			BSC	31	4 (13)					
	<i>Parsons 1987&</i>	3 mies.	PPS	38	15 (39,5)	3,37 (1,13; 10,02)	5 (3; 35)	0,029		
			BSC	37	6 (16,2)					
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31 (0,89; 6,01)	-	0,087	OR=2,86 (1,65; 4,95) <i>random effects model</i> NNT=6 (4; 11)	Cochran Q=0,58(df=2) p=0,746 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	8* (14)					
	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86 (1,33; 6,11)	5 (3; 18)	0,007		
			BSC	74	13* (18)					
	<i>Parsons 1987</i>	3 mies.	PPS	27	12 (44)	4,53 (1,07; 19,19)	4 (2; 41)	0,040		
			BSC	20	3 (15)					
Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38 (0,82; 6,89)	-	0,110	OR=2,24 (1,29; 3,91) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,22(df=2) p=0,896 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)					
	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99 (0,91; 4,33)	-	0,085		
			BSC	74	6* (11)					

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p^	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD), p\$	WMD (95% CI)^	Ocena heterogeniczności	
											BSC
			74	13* (18)					NNT=8 (5; 23)		
	Parsons 1987	3 mies.									
			BSC	32	12 (38)	2,76					
			BSC	28	5 (18)	(0,83; 9,19)	-	0,098			
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm ³)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	9,8	-	NS&	-	-	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
			BSC	56	7,6						
		Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	+20,4	-	NS&	-	-	
			BSC	74	-2,1						
		Parsons 1987**	3 mies.	PPS	21	13,1	-	0,009&	93,8	106,9 (p=0,06)	
				BSC	16	-2,4			76,7	74,3 (p=0,6)	
	Liczba mikcji na dobę	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-1	-	NS&	-	-	
				BSC	56	-1					
		Sant 2003‡	6 mies.	PPS	26	-0,2 (5,0)	0,30 (-2,60; 3,20)	0,839	-	-	
				BSC	23	-0,5 (5,3)					
		Parsons 1987	3 mies.	PPS	21	0	-	NS&	18,0	18,0	
				BSC	16	0,7			18,8	19,5 (p=0,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy; ‡W badaniu Sant 2003 średnia dobowa częstość; \$względem wartości wyjściowej; **W badaniu Parsons 1987 średnia objętość moczu została podana w ml; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA;

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz z 4 RCT (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS):

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): obliczony w wyniku metaanalizy 4 RCT iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,71 (95% CI: 1,65; 4,46). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,71 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi OR=2,86 (95% CI: 1,65; 4,95). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,86 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).
- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi OR= 2,24 (95% CI:1,29; 3,91). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,24 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).

W przypadku analizy statystycznej dla pozostałych parametrów (średnia objętość na mikcję, liczba mikcji na dobę) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC).

11.7.2.2. Analiza wrażliwości dla wszystkich zidentyfikowanych badań RCT (z włączeniem badania *Nickel 2015*)

Tabela 32. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	<i>Mulholland 1990</i>	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69 (1,00; 7,25)	7 (4; 476)	0,050	OR=1,90 (1,32; 2,72) <i>fixed effects model</i> NNT=9 (6; 18)	Cochran Q=4,65(df=4) p=0,325 I ² (inconsistency)=14,06%
			BSC	56	7* (13)					
	<i>Parsons 1993</i>	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48 (1,13; 5,45)	7 (4; 43)	0,024		
			BSC	74	12* (16)					
	<i>Sant 2003</i>	6 mies.	PPS	29	8 (28)	2,57 (0,68; 9,71)	-	0,164		
			BSC	31	4 (13)					
	<i>Parsons 1987&</i>	3 mies.	PPS	38	15 (39,5)	3,37 (1,13; 10,02)	5 (3; 35)	0,029		
			BSC	37	6 (16,2)					
	<i>Nickel 2015</i>	6 mies.	PPS	122	44 (36,1)	1,23 (0,72; 2,11)	-	0,441		
			BSC	118	37 (31,4)					
ICSI (≥30% redukcja nasilenia objawów)	<i>Nickel 2015^{^^}</i>	6 mies.	PPS	29	10 (34,5)	0,53 (0,19; 1,48)	-	0,223	OR=1,97 (1,03; 3,78) <i>random</i>	Cochran Q=8,07(df=4) p=0,089 I ² (inconsistency)=50,44%
			BSC	32	16 (50)					

									<i>effects model</i>			
									NNT=8 (5; 39)			
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31 (0,89; 6,01)	-	0,087	OR=2,03 (1,00; 4,10)	Cochran Q=8,36(df=3) p=0,039 I ² (inconsistency)=64.10%	<i>random effects model</i> NNT=8 (4; 71)	
			BSC	56	8* (14)							
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86 (1,33; 6,11)	5 (3; 18)	0,007				
			BSC	74	13* (18)							
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	27	12 (44)	4,53 (1,07; 19,19)	4 (2; 41)	0,040				
			BSC	20	3 (15)							
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	51 (41,8)	0,98 (0,59; 1,63)	-	0,929				
			BSC	118	50 (42,4)							
Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38 (0,82; 6,89)	-	0,110	OR=1,56 (1,07; 2,27)	Cochran Q=3,36(df=3) p=0,340 I ² (inconsistency)=10,65%	<i>fixed effects model</i> NNT=12 (7; 69)	
			BSC	56	6* (11)							
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99 (0,91; 4,33)	-	0,085				
			BSC	74	13* (18)							
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	32	12 (38)	2,76 (0,83; 9,19)	-	0,098				
			BSC	28	5 (18)							

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p^	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD), p\$	WMD (95% CI)^	Ocena heterogeniczności	
	Nickel 2015	6 mies.	PPS 122 BSC 118	50 (41,0) 45 (38,1)	1,13 (0,67; 1,89)	-	0,652				
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej	Mulholland 1990	3 mies.	PPS 54	-0,5	-	NS&				WMD=0,05 (-0,47; 0,58) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,11(df=1) p=0,741 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC 56	-0,2							
	Sant 2003	6 mies.	PPS 26	-0,8 (1,8)	0,20 (-0,81; 1,21)	0,698					
			BSC 23	-1,0 (1,8)							
	Nickel 2015	6 mies.	PPS 111	-1,5 (2,28)	0,00 (-0,62; 0,62)	1,000		-	4,6 (2,22)		
			BSC 111	-1,5 (2,42)					5,2 (2,30)		
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Mulholland 1990	3 mies.	PPS 54	9,8	-	NS&				Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	
			BSC 56	7,6							
	Parsons 1993	3 mies.	PPS 74	+20,4	-	NS&					
			BSC 74	-2,1							
	Parsons 1987**	3 mies.	PPS 21	13,1	-	0,009&		93,8	106,9 (p=0,06)		
			BSC 16	-2,4				76,7	74,3 (p=0,6)		

Liczba mikcji na dobę	Badanie	Czas	PPS		WMD	95% CI	p	NS&	WMD	95% CI	p	Cochran Q	p	I ² (inconsistency)	
			N	MD											N
	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-1	-	-	NS&	-	-	-	-	-	-	-
			BSC	56	-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sant 2003 [¥]	6 mies.	PPS	26	-0,2 (5,0)	0,30	(-2,60;	0,839	-	-	-	-	-	-	-
			BSC	23	-0,5 (5,3)	3,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	21	0	-	-	NS&	18,0	18,0	-	-	-	-	-
			BSC	16	0,7	-	-	-	18,8	19,5 (p=0,6)	-	-	-	-	-
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	111	-2,6 (3,55)	0,10	(-0,94;	0,851	-	14,7 (4,08)	-	-	-	-	-
			BSC	111	-2,7 (4,34)	1,14	-	-	-	16,3 (8,10)	-	-	-	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy; ¥W badaniu Sant 2003 średnia dobową częstość; \$względem wartości wyjściowej; **W badaniu Parsons 1987 średnia objętość moczu została podana w ml; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; ^^Podgrupa pacjentów spełniających kryteria NIDDK

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz z 5 RCT (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS):

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 1,90 (95% CI: 1,32; 2,72). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,90 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA dla badań *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003* oraz ocena nasilenia objawów w skali ISCI ($\geq 30\%$ redukcja) dla badania *Nickel 2015* dla podgrupy pacjentów spełniających kryteria NIDDK: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 1,97 (95% CI: 1,03; 3,78). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,97 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,03 (95% CI: 1,00; 4,10). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,03 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).
- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi OR=1,56 (95% CI: 1,07; 2,27). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,56 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).

W przypadku analizy statystycznej dla pozostałych parametrów (średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia objętość na mikcję, liczba mikcji na dobę) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC).

11.7.3. Bezpieczeństwo

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne, tj. badania *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015*.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

W badaniach *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015* w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.

Autorzy badania *Sant 2003* nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. Dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania *Sant 2003* nie zostały uwzględnione w analizie dodatkowej.

Natomiast w badaniu *Parsons 1987* nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu. Autorzy publikacji *Parsons 1987* przedstawili informację, iż w czasie trwania badania jedynym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była wysypka skórna u 1 pacjenta.

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosi 3 miesiące, natomiast w badaniu *Nickel 2015* wynosi 6 miesięcy.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.3 oraz 11.4). Dokładne dane zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 33. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-6-miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (5,6)*	0,31	-	0,090	OR=0,80 (0,52; 1,22) fixed effects model	Cochran Q=2,22(df=2) p=0,330 I ² (inconsistency)=9,86%
			BSC	56	9 (16,1)*	0,08; 1,20				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	9 (12)*	1,00	-	1,000		
			BSC	74	9 (12)*	0,37; 2,68				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	53 (43,4)*	0,88	-	0,622		
			BSC	118	55 (46,6)*	(0,53; 1,46)				
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)*	0,51	-	0,586	OR=0,72 (0,37; 1,43) fixed effects model	Cochran Q=0,24(df=2) p=0,888 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)*	(0,04; 5,79)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	3 (4,1)*	0,58	-	0,472		
			BSC	74	5 (6,8)*	(0,13; 2,53)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	12 (10,2)	0,81	-	0,614		
			BSC	118	14 (11,5)	(0,36; 1,83)				
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (6)	0,41	-	0,217	OR=0,75 (0,45; 1,23) fixed effects model	Cochran Q=1,02(df=2) p=0,601 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7 (13)	(0,10; 1,68)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	7 (9)	0,67	-	0,441		
			BSC	74	10 (14)	(0,24; 1,86)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	97 (79,5)	0,89	-	0,718		
			BSC	118	96 (81,4)	(0,47; 1,68)				
Ból głowy	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	0,51	-	0,586	OR=0,75 (0,37; 1,52)	Cochran Q=0,41(df=2) p=0,814 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)	(0,04; 5,79)				

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	<i>fixed effects model</i>	
			BSC	74	1 (1,4)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	14 (11,5)	0,83 (0,38; 1,78)	-	0,626		
			BSC	118	16 (13,6)					
Nudności	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09 (0,13; 76,17)	-	0,490	OR=1,14 (0,52; 2,50) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,64(df=2) p=0,441 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	0					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	0,32 (0,03; 3,19)	-	0,334		
			BSC	74	3 (4,1)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	12 (9,8)	1,32 (0,54; 3,26)	-	0,546		
			BSC	118	9 (7,6)					
Biegunka	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,20 (0,01; 4,27)	-	0,300	OR=0,71 (0,29; 1,77) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,85(df=2) p=0,655 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	2 (2,7)	1,00 (0,14; 7,29)	-	1,000		
			BSC	74	2 (2,7)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	6 (4,9)	0,82 (0,27; 2,52)	-	0,729		
			BSC	118	7 (5,9)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych:

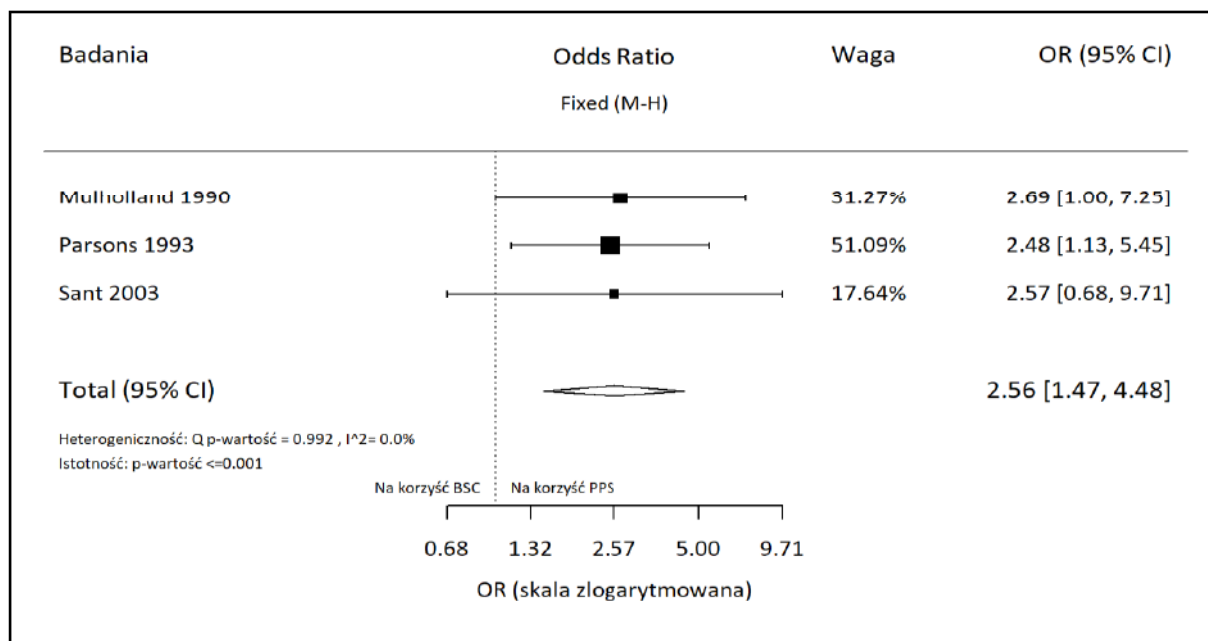
- Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,80 [95% CI: 0,52; 1,22]); utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,43]);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,75 [95% CI: 0,45; 1,23]);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane: ból głowy (OR=0,75 [95% CI: 0,37; 1,52]); nudności (OR=1,14 [95% CI: 0,52; 2,50]) oraz biegunka (OR=0,71 [95% CI: 0,29; 1,77]).

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych.

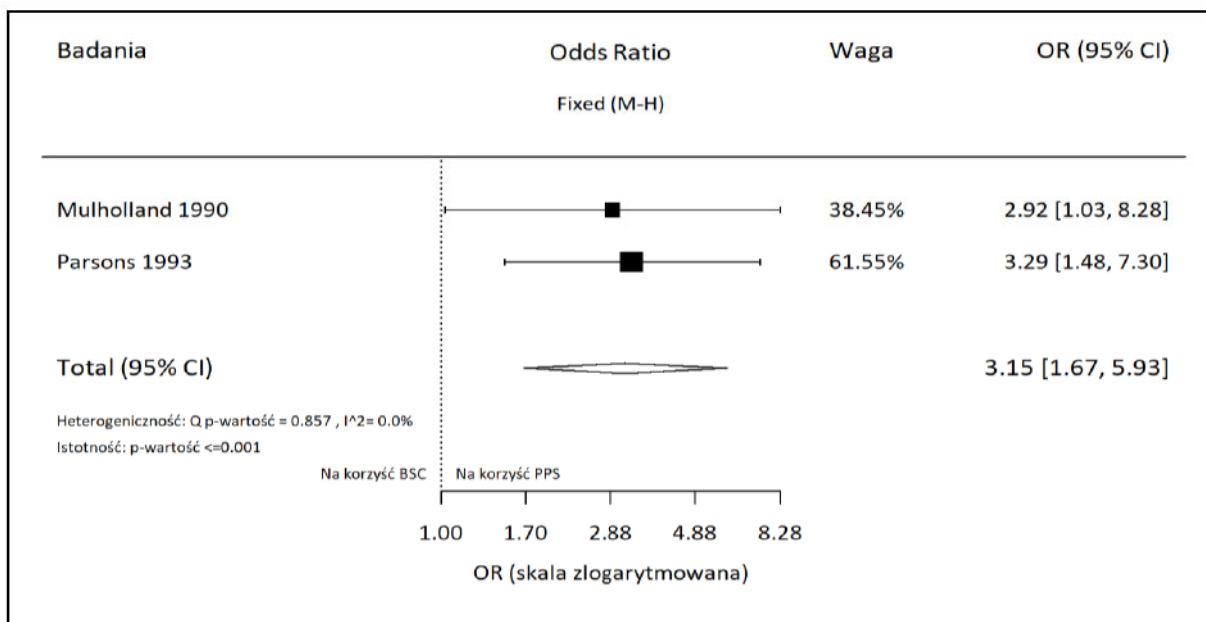
Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować o bardzo zbliżonym profilu bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC), co świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego elmiron®.

11.8. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza główna

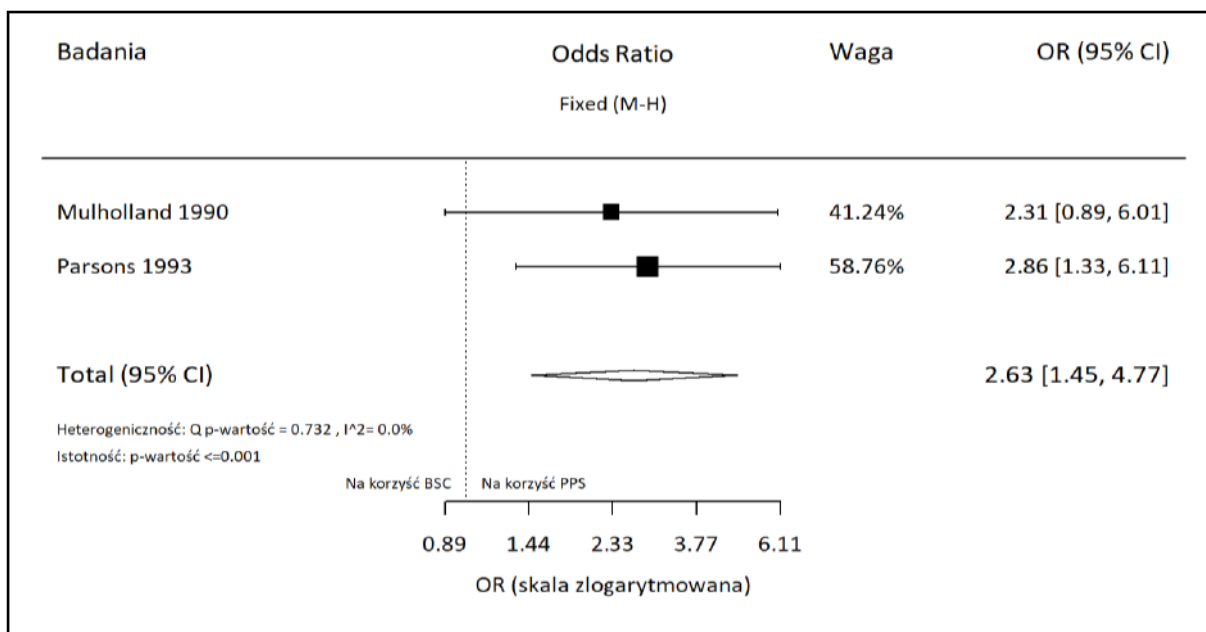
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)



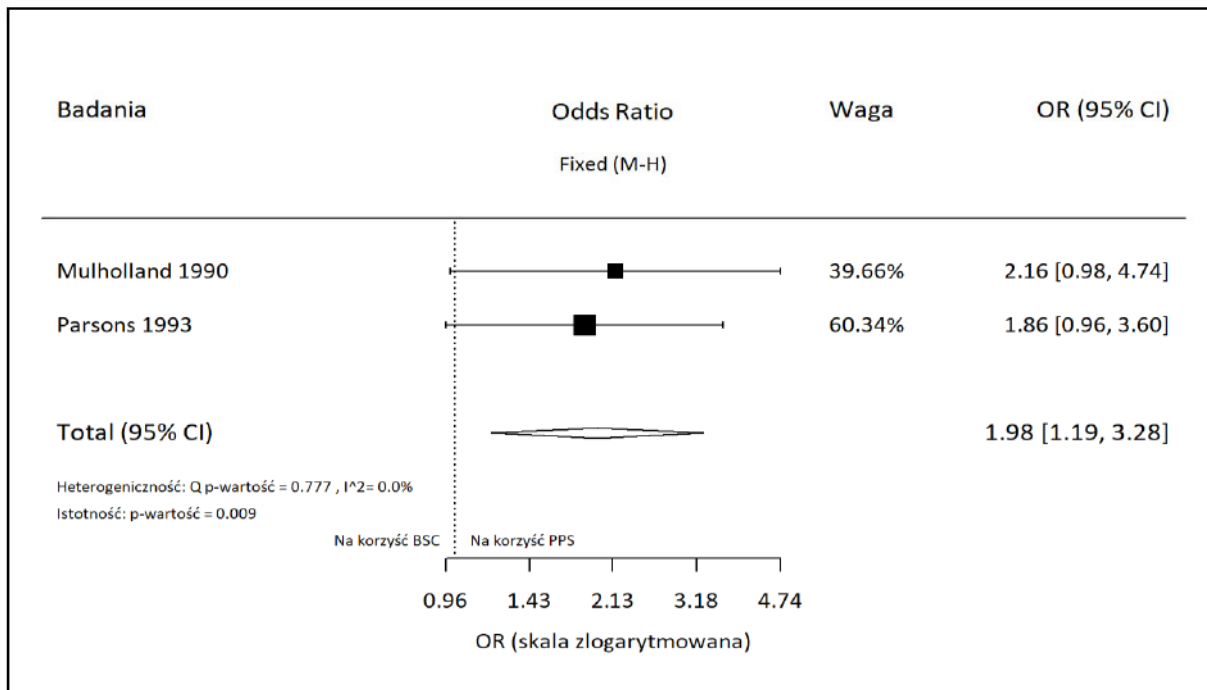
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej „dobrej oceny” w ocenie badacza (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)



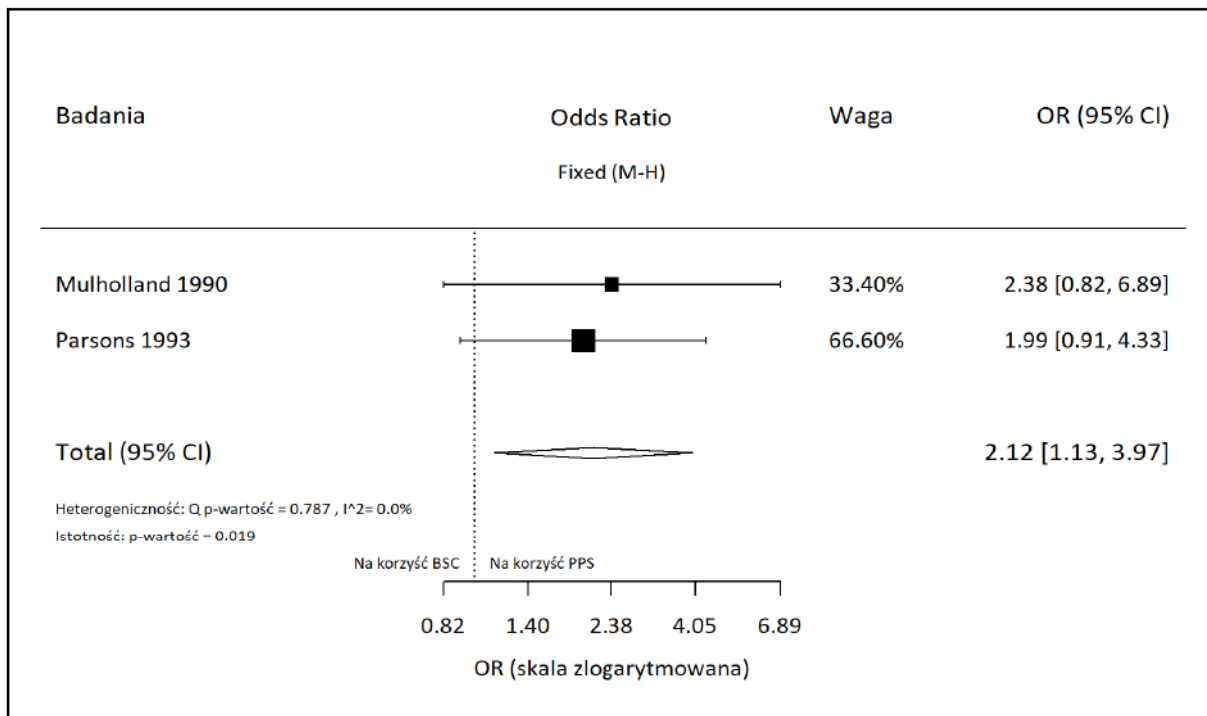
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993)



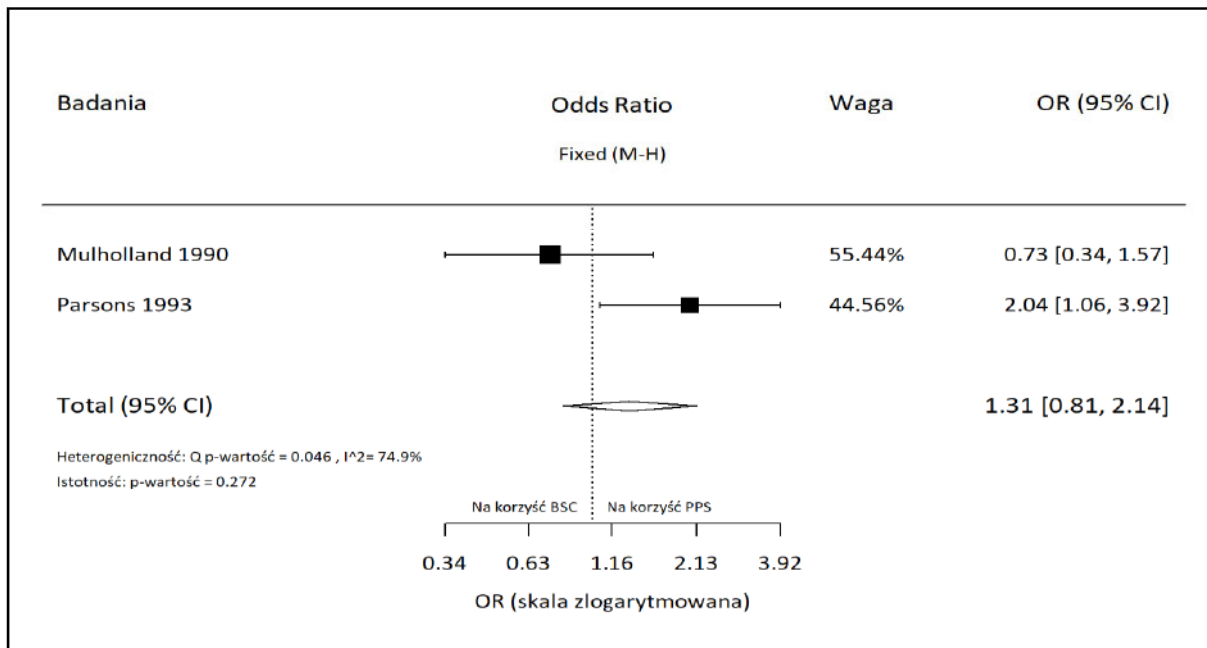
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993)



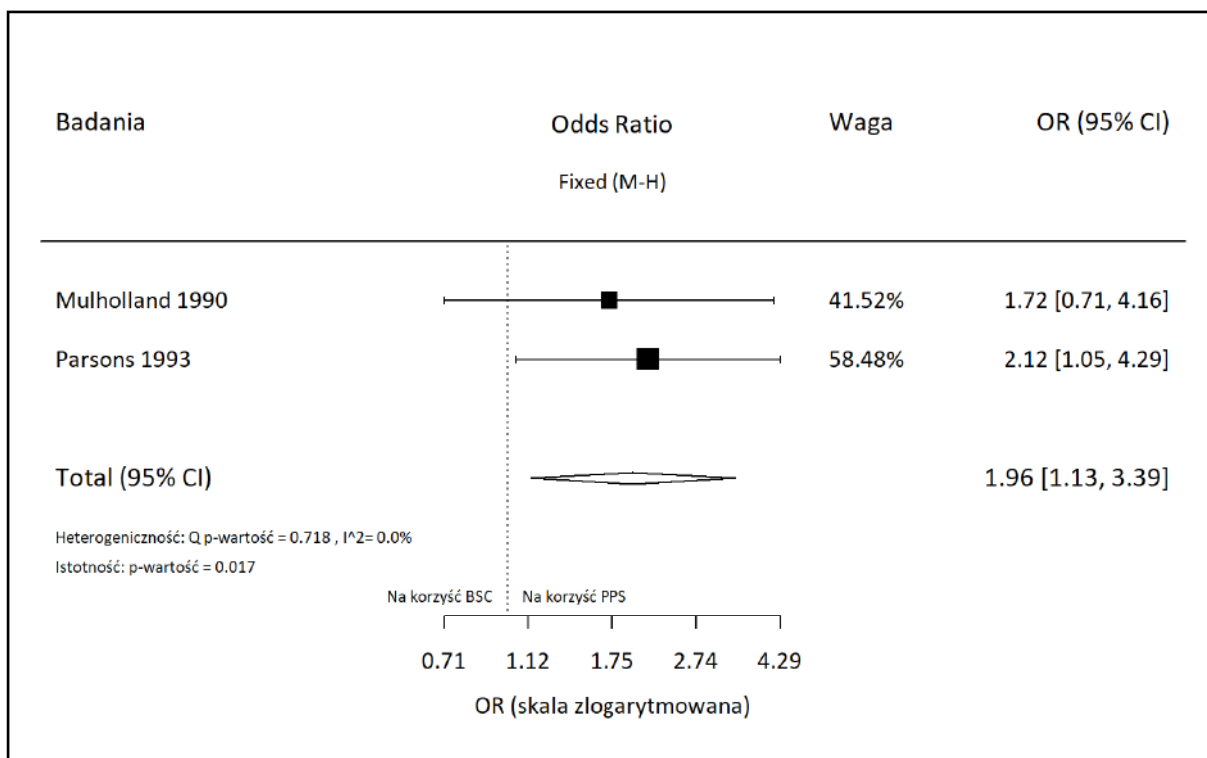
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993)



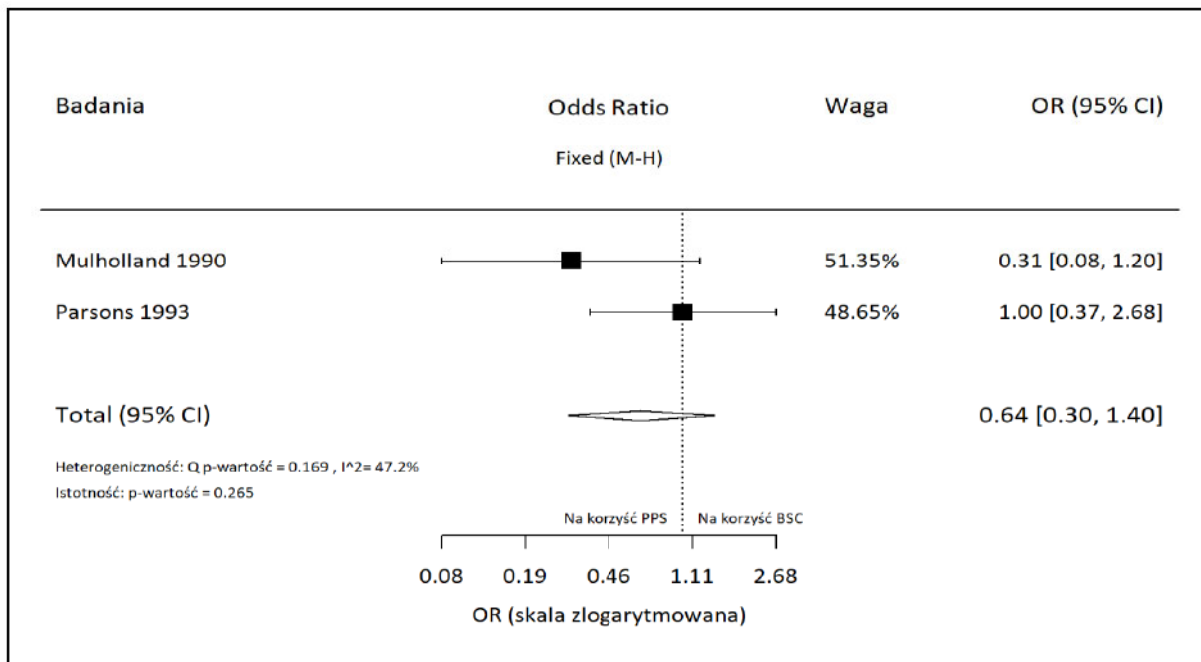
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993)



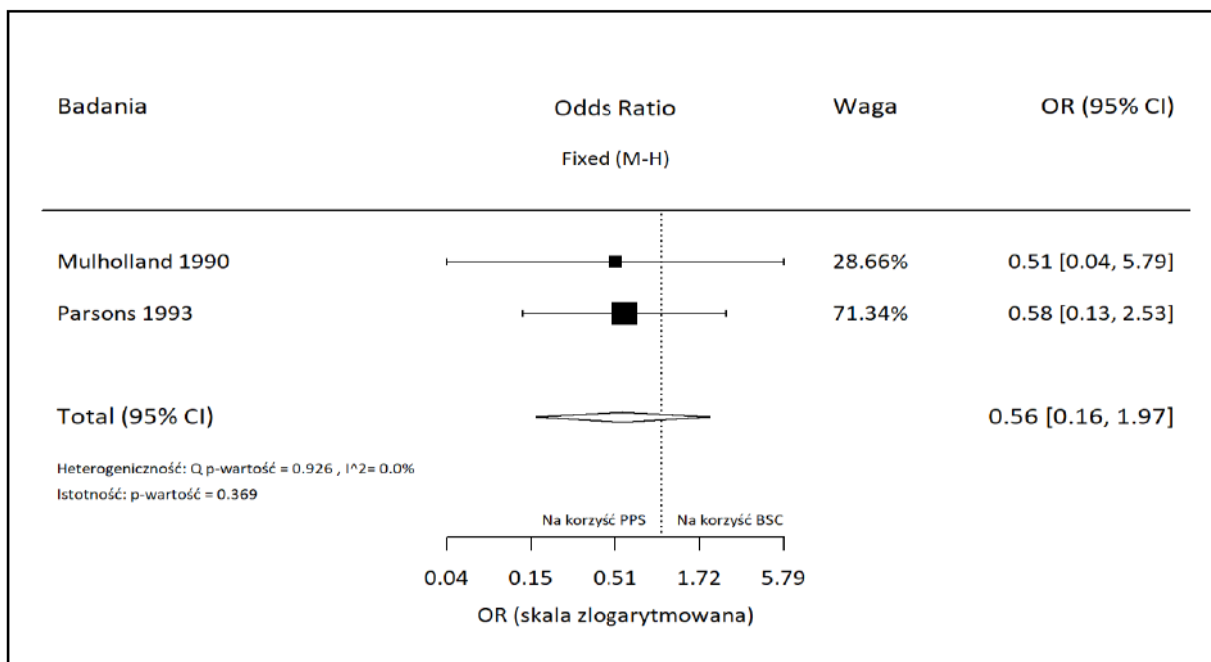
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ (Mulholland 1990, Parsons 1993)



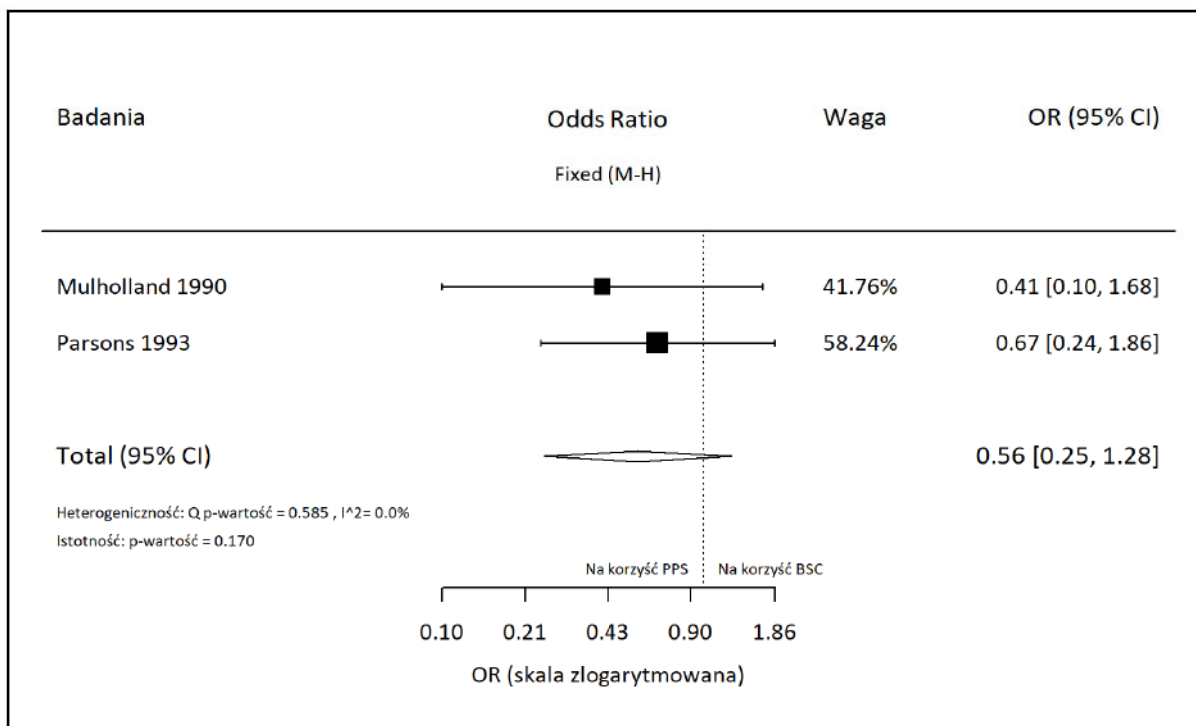
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993)



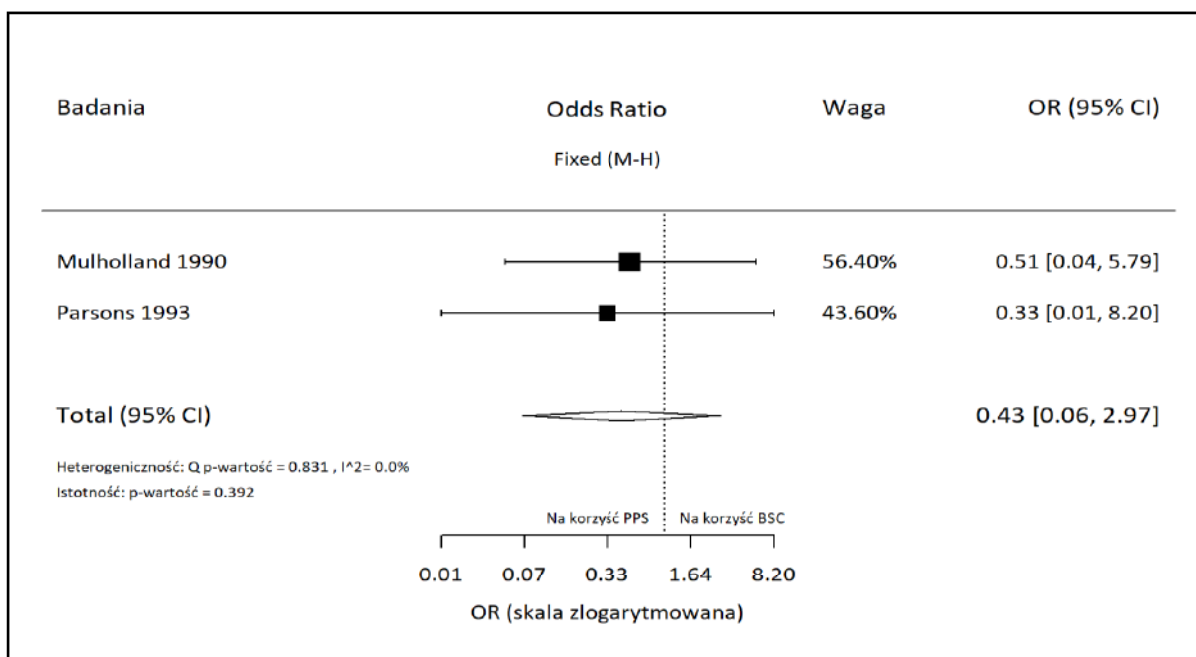
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993)



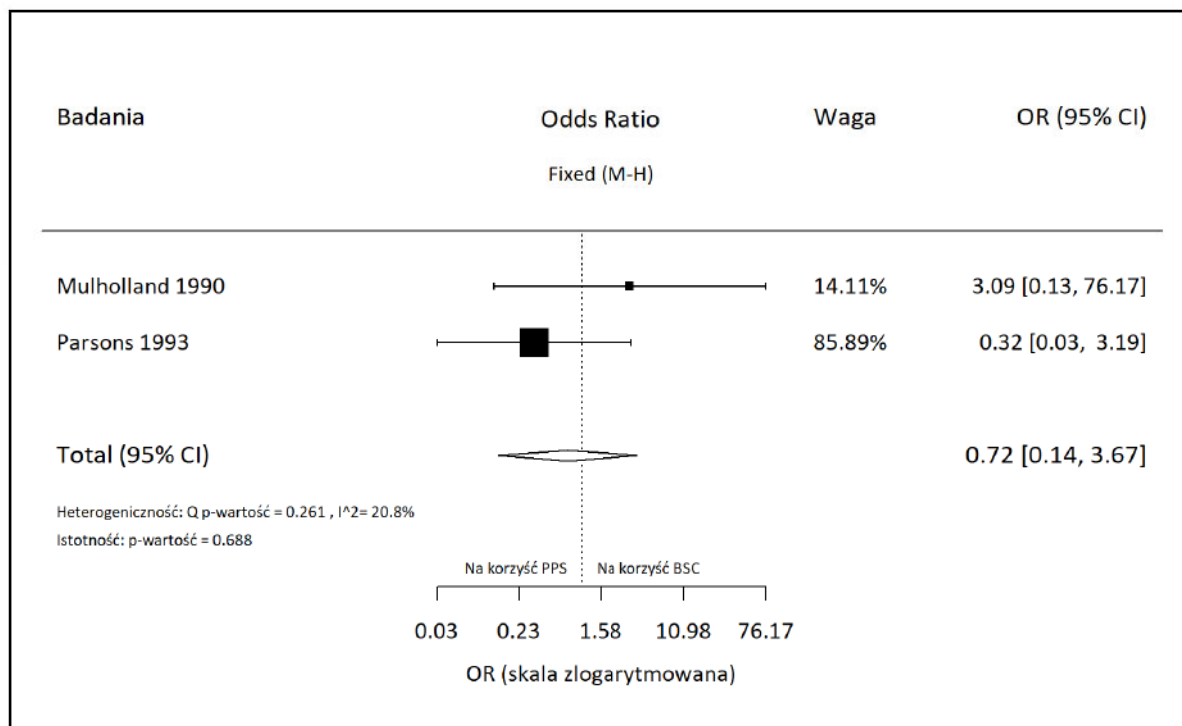
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993)



Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993)



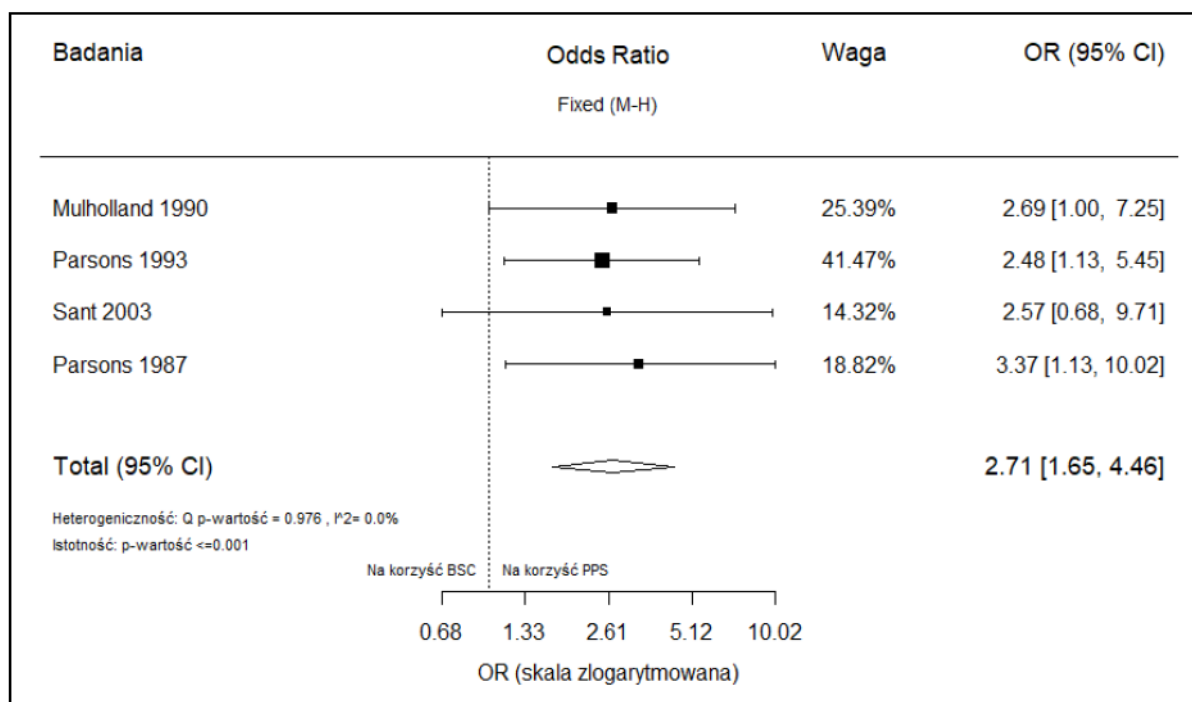
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (*Mulholland 1990, Parsons 1993*)



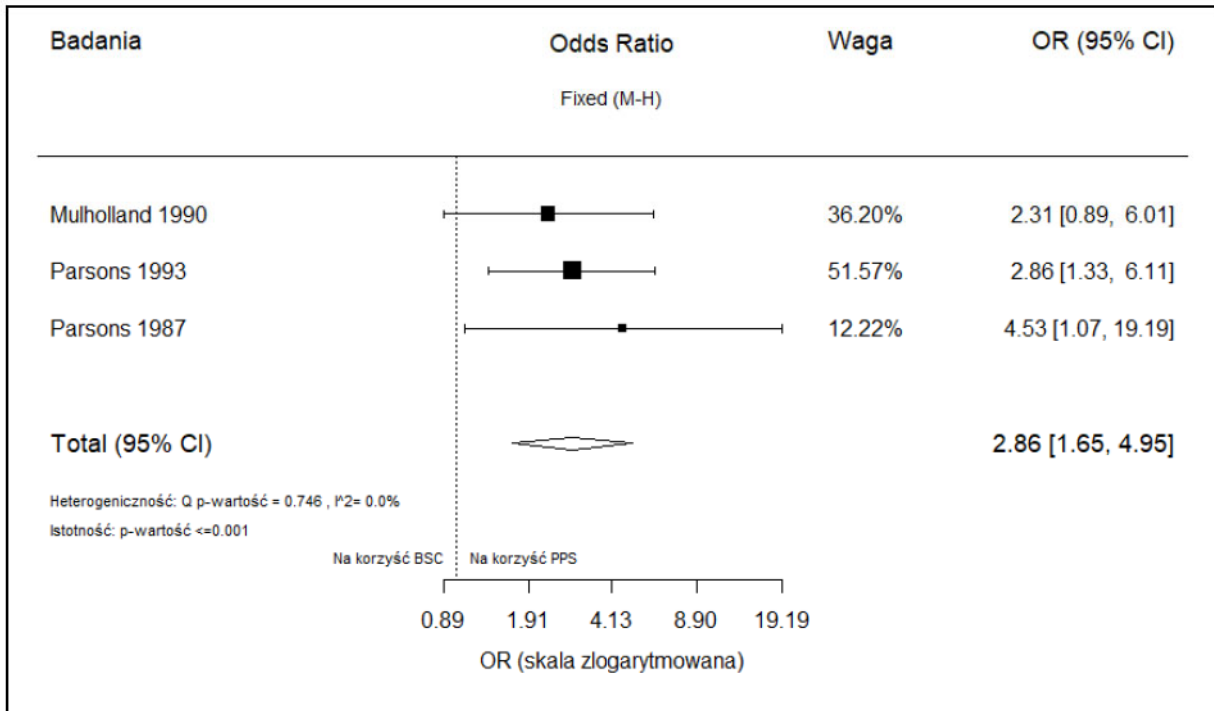
11.9. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza wrażliwości

Ocena skuteczności dla populacji zgodnej z wnioskowana (z wyłączeniem badania *Nickel 2015*)

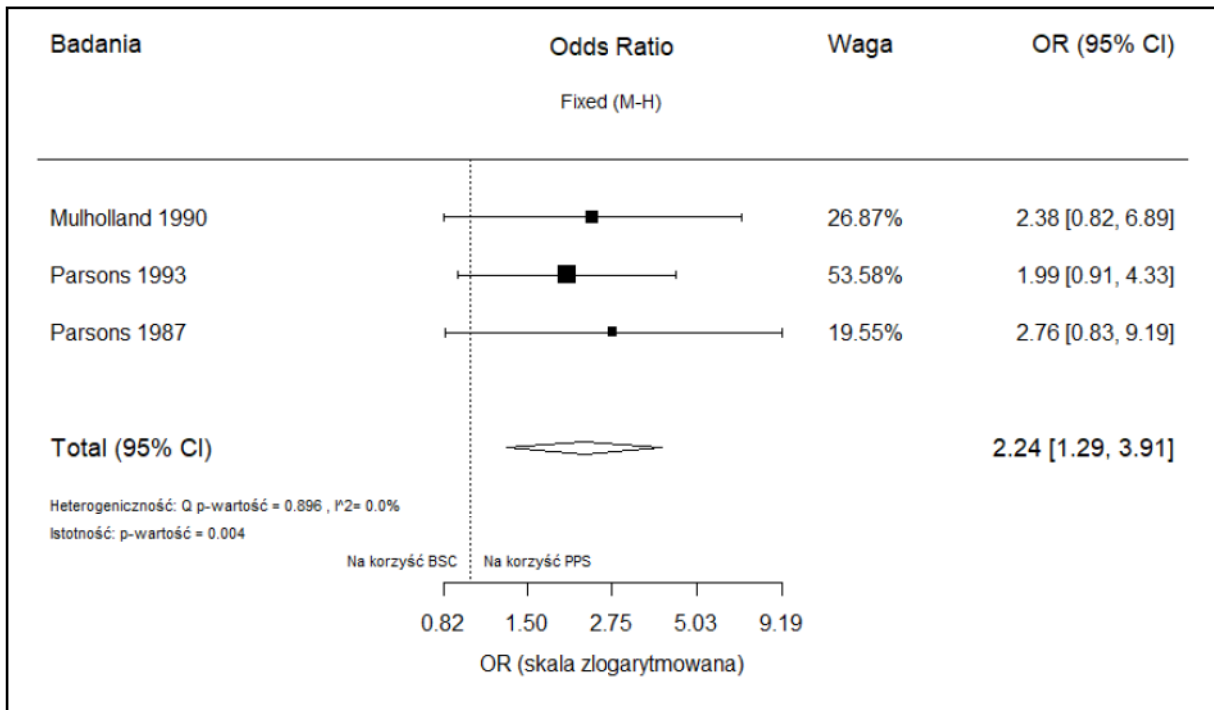
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987*)



Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987)

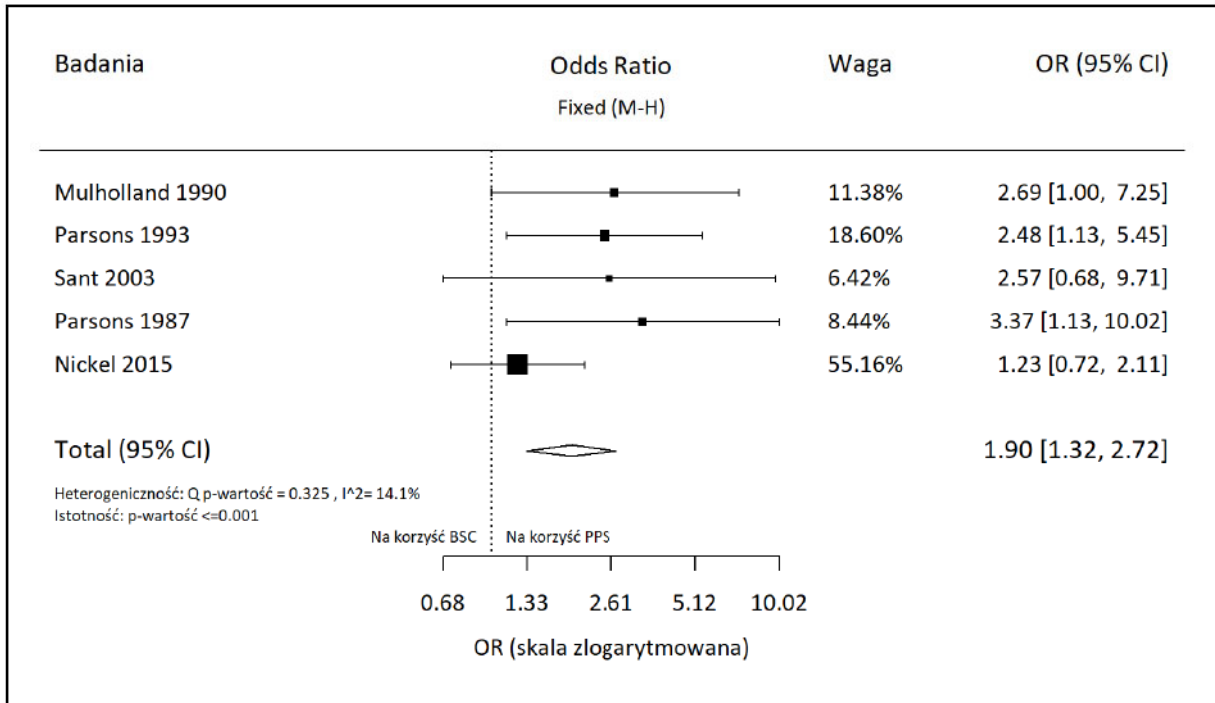


Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987)

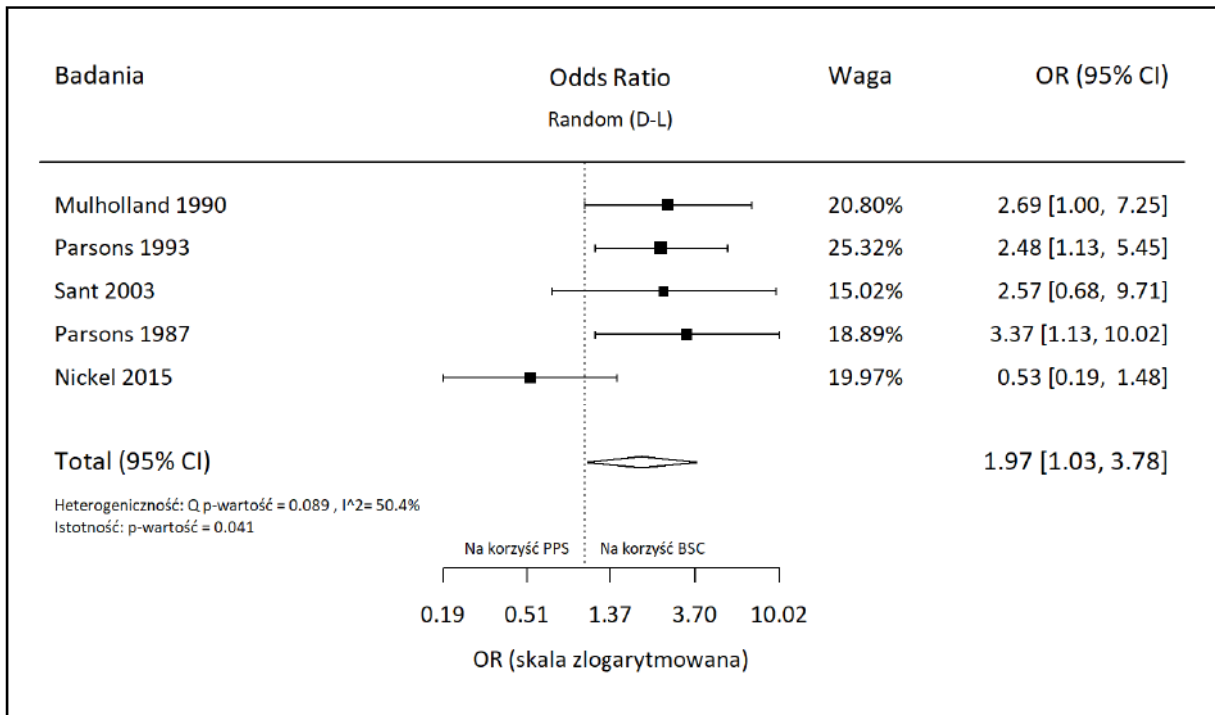


Ocena skuteczności z uwzględnieniem wszystkich badań RCT (z włączeniem badania *Nickel 2015*)

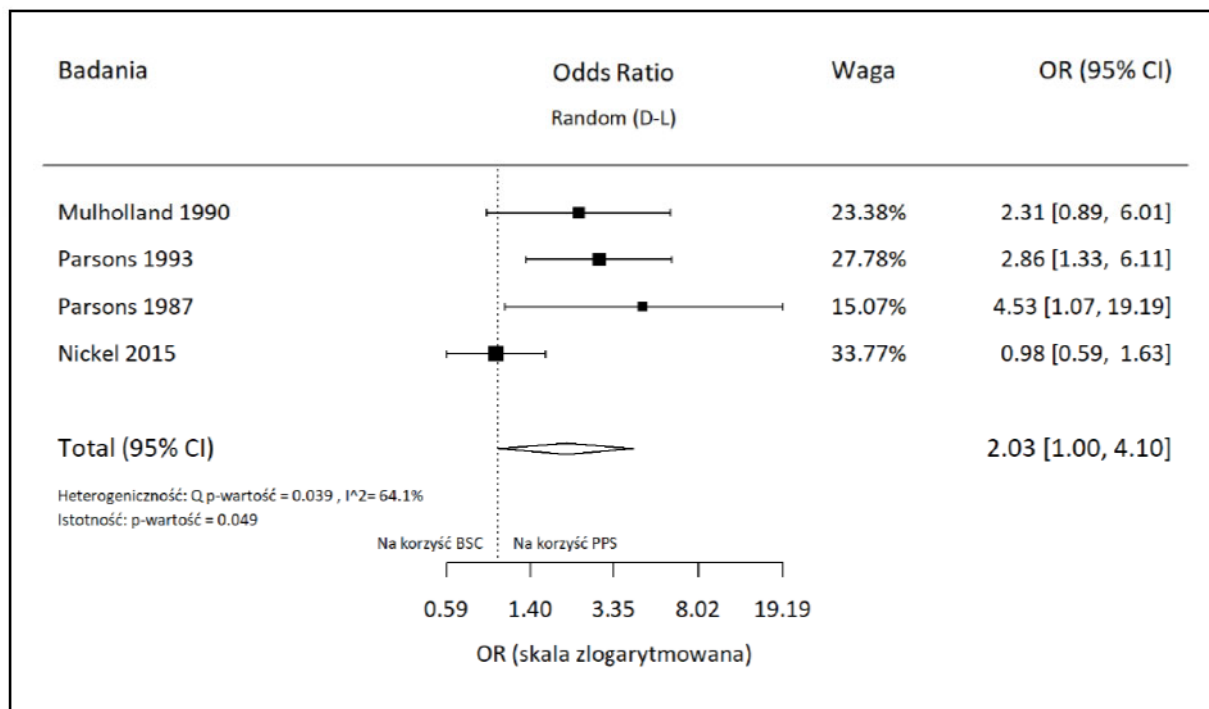
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015*)



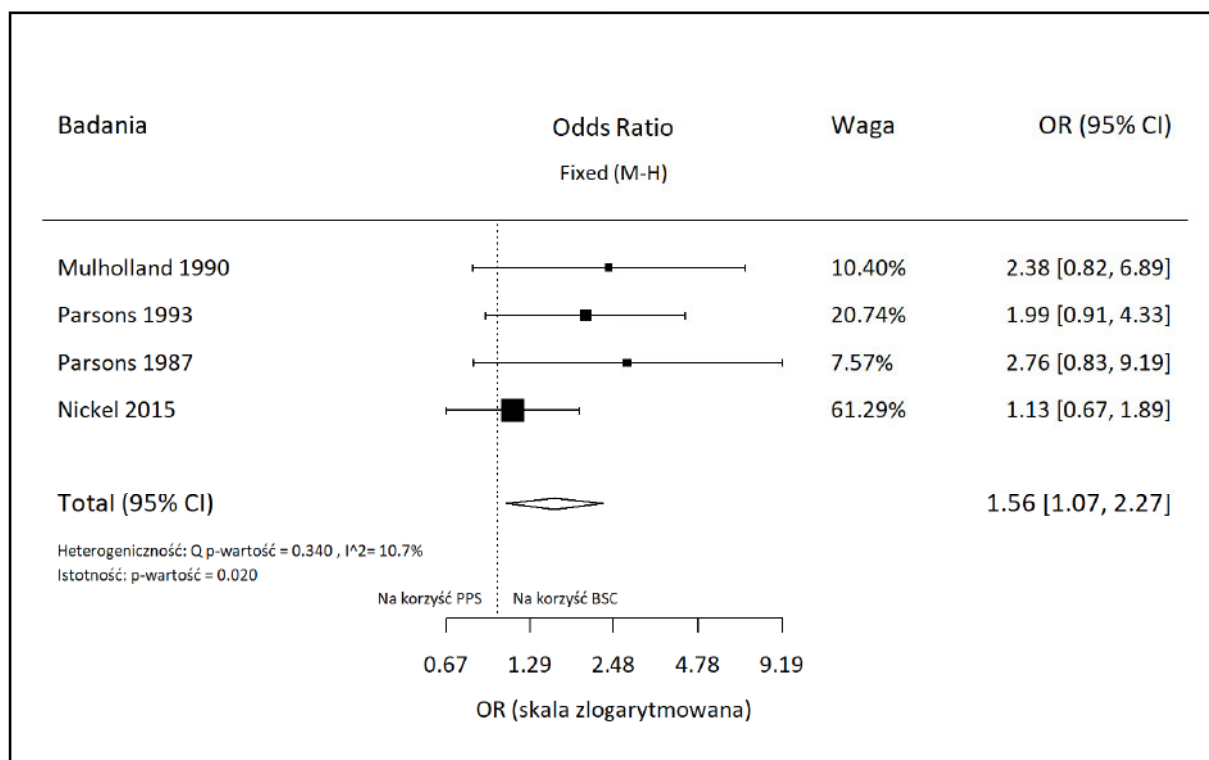
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015* [w przypadku badania *Nickel 2015* dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria NIDDK wykorzystano ocenę nasilenia objawów w skali ICSI])



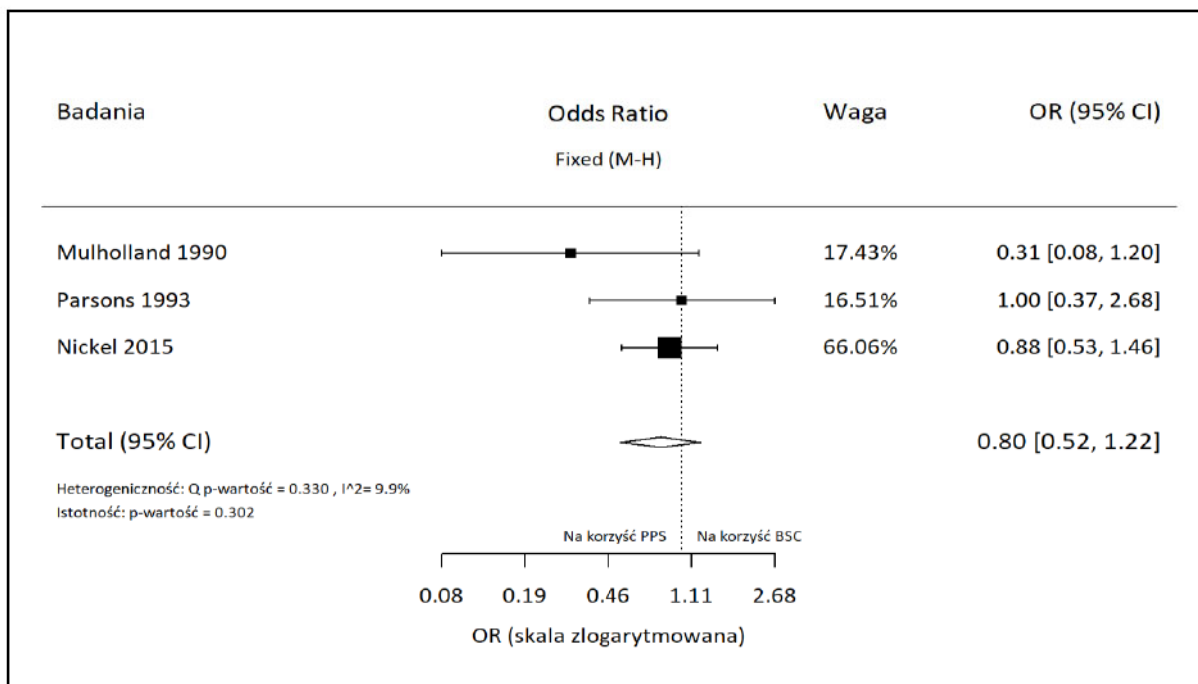
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015)



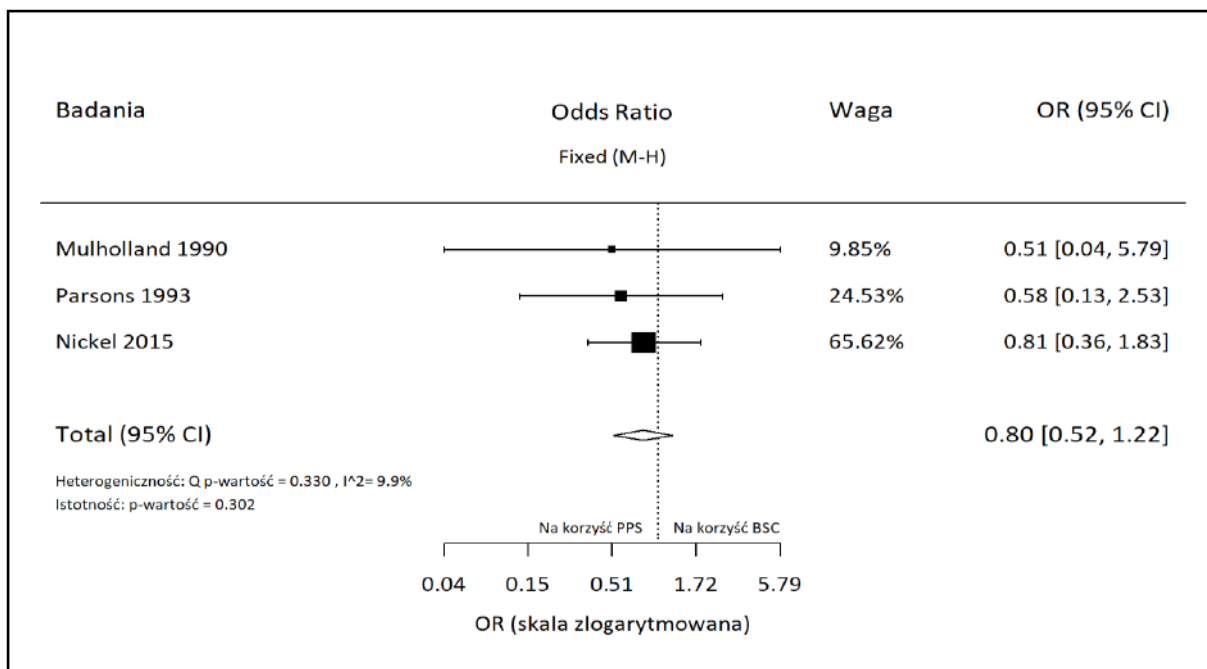
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na moczu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015)



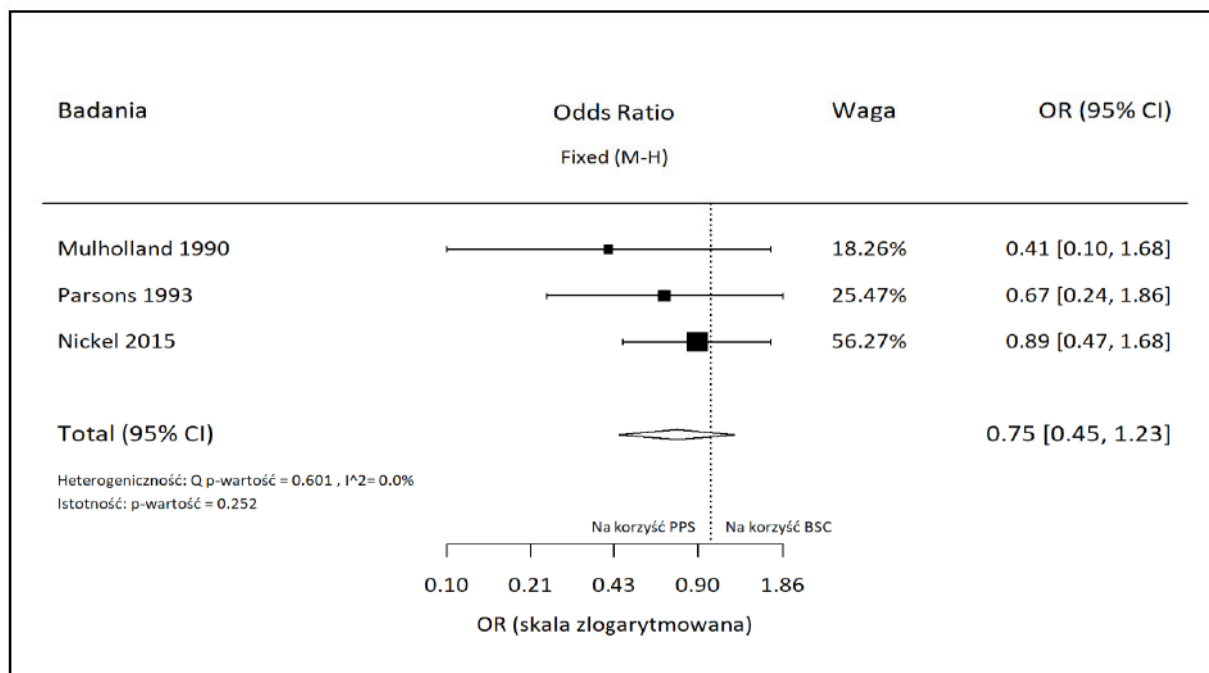
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



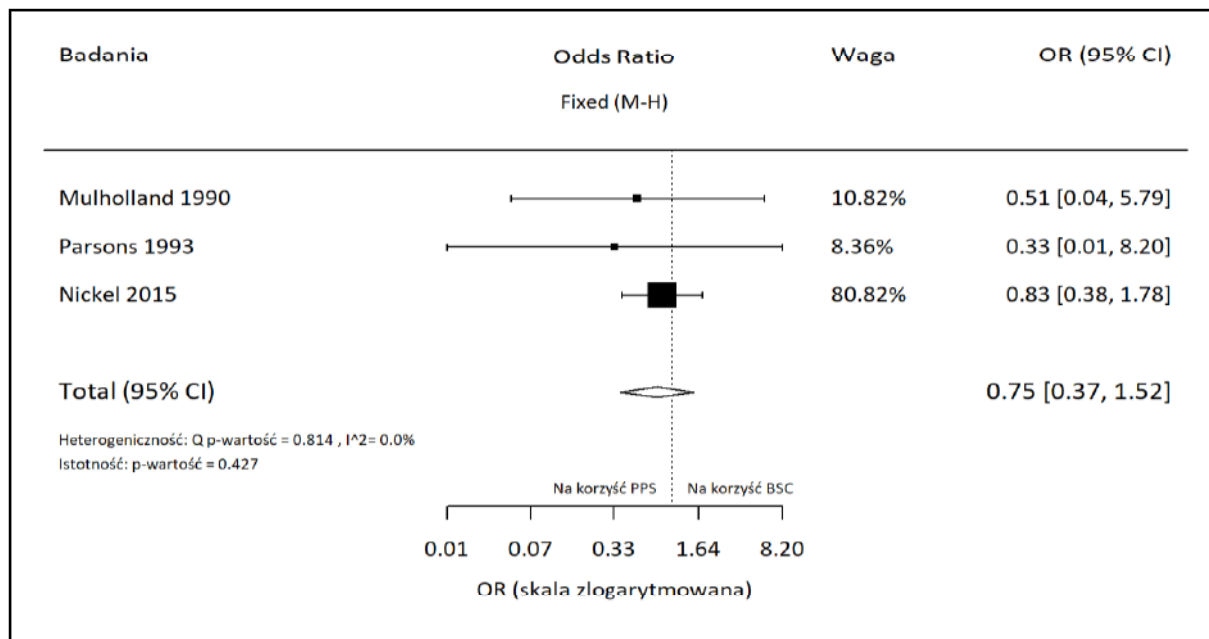
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



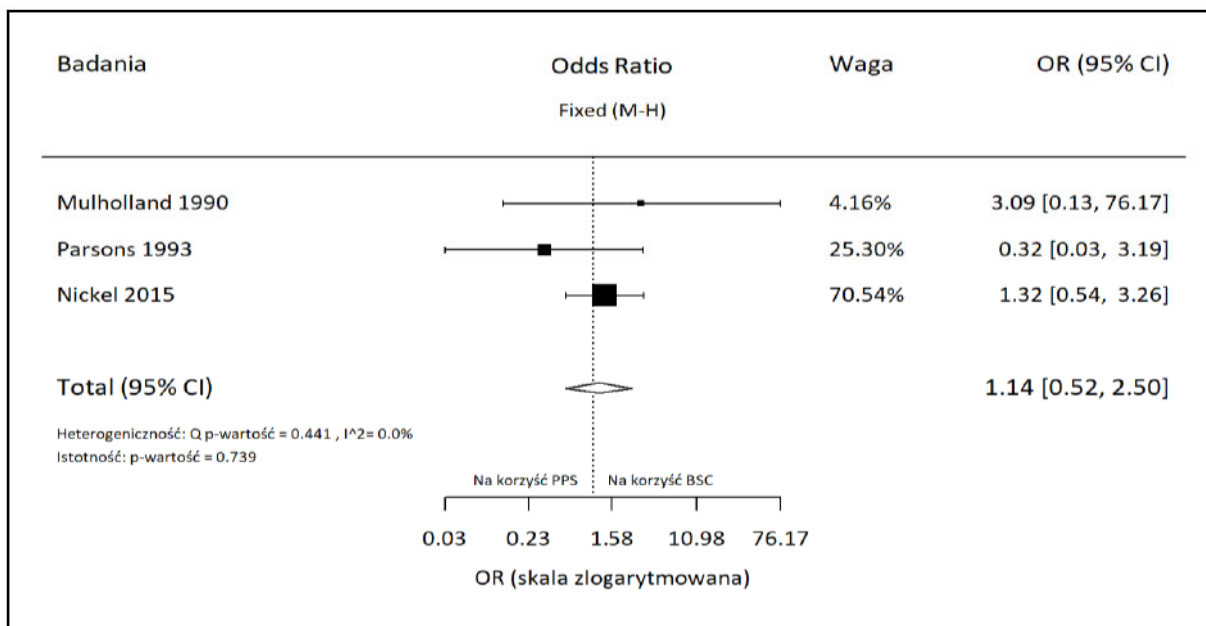
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



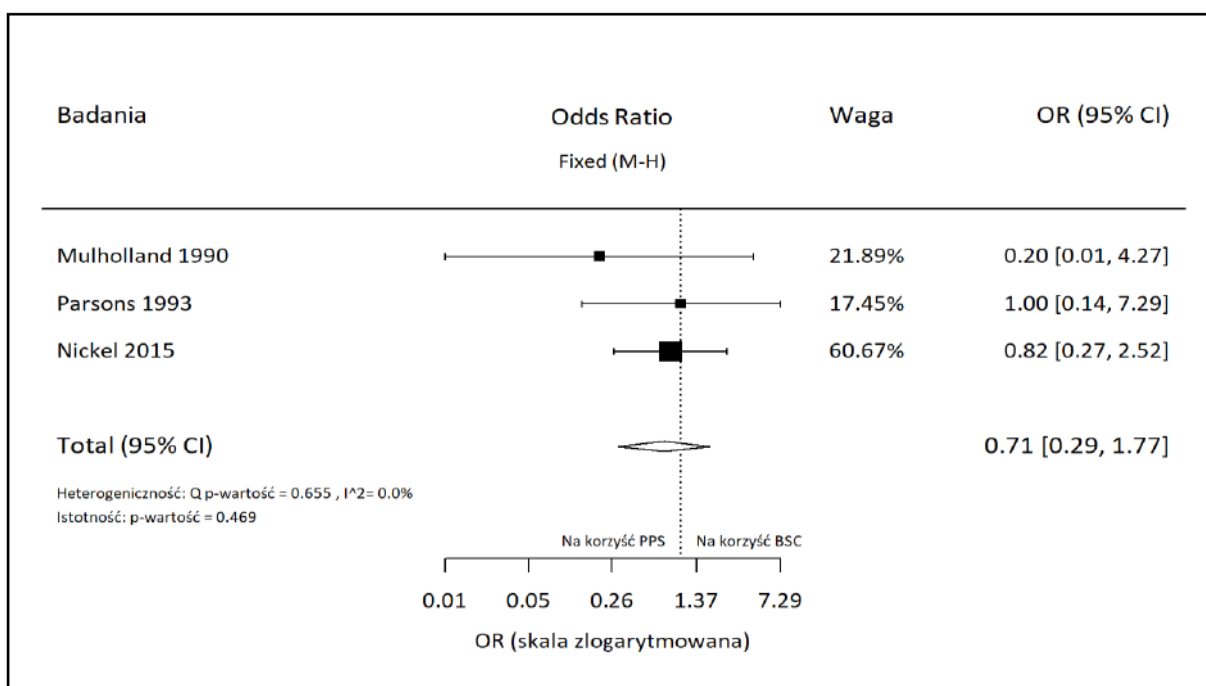
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



11.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej

11.10.1. Ocena jakości badań RCT wg Cochrane Collaboration

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*” [5]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: *Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003* z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie		<i>Mulholland 1990</i>	<i>Parsons 1993</i>	<i>Sant 2003</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu		
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie	Niskie	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie	Niskie	Nieznane
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Niskie	Nieznane
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Niskie	Nieznane
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie	Niskie	Niskie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub	Niskie	Niskie	Niskie

Badanie		<i>Mulholland 1990</i>	<i>Parsons 1993</i>	<i>Sant 2003</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu		
	przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)			
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane	Nieznane

Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015* z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie		<i>Parsons 1987</i>	<i>Nickel 2015</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane	Niskie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane	Niskie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane	Niskie
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie	Niskie
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane

11.10.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzi na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 37. Ocena jakości badania według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?

3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?

4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

5. Czy badanie było prospektywne?

6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?

8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 38. Ocena badań: *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998* w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Hanno 1997</i>	<i>Jepsen 1998</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik MAX	6	6

11.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 39. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:				
Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:				
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego				
<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)				
<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> <i>lub</i> co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych
- opis metodyki badań

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
- opis ośrodków badania
- zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias, RoB*) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędów selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

RCTs

nRCTs

Jeśli TAK:

Jeśli TAK:

<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> <i>oraz</i> autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> <i>oraz</i> autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> <i>oraz</i> autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> <i>oraz</i> autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> <i>oraz</i> autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metody badań uwzględniono w przeglądzie
---	--

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub*, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub*, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub* jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów *lub*,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 40. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 41. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannantoni 2012, Santos 20018, Van Ophoven 2019)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Hwang 1997	Dimitrakov 2007	Giannantoni 2012	Santos 20018	Van Ophoven 2019
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: MEDLINE, Excerpta Medica, IPA, podano słowa kluczowe, przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych, konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie, wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (język angielski)	Częściowo tak: PubMed, EMBASE, CINAHL, Healthstar, Current Contents, Web of Science, PsychInfo, Science Citation Indexes, Cochrane Collaboration Reviews, podano słowa kluczowe, przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych, przeglądów	Częściowo tak: baza danych MEDLINE wraz z referencjami znalezionych w niej publikacji, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: bazy danych PubMed, Embase i Lilacs, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: bazy danych PubMed, Medline i Cochrane Library, rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov, podano słowa kluczowe
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

12. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu): ostatni dostęp: 01.07.2020
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. 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.).
4. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
6. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera – analiza problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2020 r. Praca niepublikowana.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
11. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
12. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
13. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
14. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997 Mar 1;126(5):376-80.
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.

Przeglądy systematyczne

16. Hwang, P., Auclair, B., Beechinor, D., Diment, M. and Einarson, T. R. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*. 1997. 50(1):39-43.
17. Dimitrakov, J., Kroenke, K., Steers, W. D., Berde, C., Zurakowski, D., Freeman, M. R. and Jackson, J. L. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007. 167(18):1922-9.
18. Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol*. 2012. 61(1):29-53.
19. Santos, T. G. D., Miranda, I. A. S., Nygaard, C. C., Schreiner, L., Castro, R. A. and Haddad, J. M. Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018. 40(2):96-102.
20. van Ophoven, A., Vonde, K., Koch, W., Auerbach, G. and Maag, K. P. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2019. 35(9):1495-1503.

Analiza główna - badania włączone do analizy głównej

21. Mulholland, S. G., Hanno, P., Parsons, C. L., Sant, G. R. and Staskin, D. R. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*. 1990. 35(6):552-8.
22. Parsons, C. L., Benson, G., Childs, S. J., Hanno, P., Sant, G. R. and Webster, G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1993. 150(3):845-8.
23. Sant, G. R., Propert, K. J., Hanno, P. M., Burks, D., Culkin, D., Diokno, A. C., Hardy, C., Landis, J. R., Mayer, R., Madigan, R., Messing, E. M., Peters, K., Theoharides, T. C., Warren, J., Wein, A. J., Steers, W., Kusek, J. W. and Nyberg, L. M. A pilot

clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2003. 170(3):810-5.

Analiza wrażliwości

24. Parsons, C. L. and Mulholland, S. G. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol. 1987. 138(3):513-6.
25. EMEA/H/C/004246/0000, Assessment report – Elmiron [Dostęp 01.07.2020].
26. Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E., Forrest, J. B., Hu, P., Friedman, A. J. and Baseman, A. S. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol. 2015. 193(3):857-62.
27. Wyniki badania Nickel 2015 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086684?term=NCT+00086684.&draw=2&rank=1> (stan na dzień 01.07.2020) [rejestr badań klinicznych, NCT00086684].

Dodatkowa analiza skuteczności

28. Sand PK, Kaufman DM, Evans RJ, Zhang HF, Alan Fisher DL, Nickel JC. Association between response to pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis and patient questionnaire-based treatment satisfaction. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2259-2264. doi:10.1185/03007990802240727.
29. Nickel JC, Parsons CL, Forrest J, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. J Sex Med. 2008;5(2):394-399. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00686.x [Nickel 2008a].
30. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. Urology. 2008;71(1):57-61. doi:10.1016/j.urology.2007.09.013 [Nickel 2008b].
31. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2009;181(6):2555-2561. doi:10.1016/j.juro.2009.02.030.

Efektywność praktyczna oraz poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

32. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
33. 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.
34. <http://www.ema.europa.eu>
35. <http://www.fda.gov>
36. <http://www.urpl.gov.pl/>
37. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron®.
38. MHRA: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/elmiron-pentosan-polysulfate-sodium-rare-risk-of-pigmentary-maculopathy> [ostatni dostęp: 01.07.2020].
39. <http://www.vigiaccess.org> [ostatni dostęp: 01.07.2020].
40. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. Urology. 1997;49(5A Suppl):93-99. doi:10.1016/s0090-4295(97)00179-9.
41. Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION|VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.

Dodatkowo uwzględnione pozycje

42. 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 HTA stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.

Badania wyłączone z przeglądu systematycznego

Przeglądy systematyczne

43. Hwang, P., Auclair, B., Beechinor, D., Diment, M. and Einarson, T. R. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. Urology. 1997. 50(1):39-43.
44. Dimitrakov, J., Kroenke, K., Steers, W. D., Berde, C., Zurakowski, D., Freeman, M. R. and Jackson, J. L. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. Arch Intern Med. 2007. 167(18):1922-9.

45. Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol.* 2012. 61(1):29-53.
46. Santos, T. G. D., Miranda, I. A. S., Nygaard, C. C., Schreiner, L., Castro, R. A. and Haddad, J. M. Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018. 40(2):96-102.
47. van Ophoven, A., Vonde, K., Koch, W., Auerbach, G. and Maag, K. P. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2019. 35(9):1495-1503.
48. Barua, J. M., Arance, I., Angulo, J. C. and Riedl, C. R. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2016. 71(11):655-656.
49. Pazin, C., de Souza Mitidieri, A. M., Silva, A. P., Gurian, M. B., Poli-Neto, O. B. and Rosa, E. Silva J. C. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2016. 27(5):697-708.

Nieadekwatna interwencja

50. Bade, J. J. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *British Journal of Urology.* 1997. 79(2):168-171.
51. Butrick, C. W., Sanford, D., Hou, Q. and Mahnken, J. D. Chronic pelvic pain syndromes: Clinical, urodynamic, and urothelial observations. *International Urogynecology Journal.* 2009. 20(9):1047-1053.
52. Daha, L. K., Lazar, D., Simak, R. and Pflüger, H. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008. 19(7):987-90.
53. Daha, L. K., Lazar, D., Simak, R. and Pflüger, H. Is there a relation between urinary interleukin-6 levels and symptoms before and after intra-vesical glycosaminoglycan substitution therapy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *International Urogynecology Journal.* 2007. 18(12):1449-1452.
54. Holm-Bentzen, M., Jacobsen, F., Nerstrom, B., Lose, G., Kristensen, J. K., Pedersen, R. H., Krarup, T., Feggetter, J., Bates, P. and Barnard, R. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *Journal of urology.* 1987. 138(3):503-507.
55. Parsons, C. L. and Mulholland, S. G. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol.* 1987. 138(3):513-6.
56. Al-Zahrani AA, Gajewski IB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome [published correction appears in *Can Urol Assoc J.* 2016 Jan-Feb;10(1-2):E81]. *Can Urol Assoc J.* 2011;5(2):113-118. doi:10.5489/cuaj.10095.
57. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997;49(5A Suppl):93-99. doi:10.1016/s0090-4295(97)00179-9.
58. Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION | VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.
59. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):177-85.
60. Fritjofsson, A., Fall, M., Juhlin, R., Persson, B. E. and Ruutu, M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol.* 1987. 138(3):508-12.
61. El Khoudary, S. R., Talbott, E. O., Bromberger, J. T., Chang, C. C., Songer, T. J. and Davis, E. L. Severity of interstitial cystitis symptoms and quality of life in female patients. *J Womens Health (Larchmt).* 2009. 18(9):1361-8.
62. Lander, E. B. and See, J. R. Intravesical instillation of pentosan polysulfate encapsulated in a liposome nanocarrier for interstitial cystitis. *Am J Clin Exp Urol.* 2014. 2(2):145-8.
63. Scarneci, I., Bungau, S., Lupu, A. M., Scarneci, C. C., Bratu, O. G., Martha, O., Tit, D. M., Aleya, L. and Lupu, S. Efficacy of instillation treatment with hyaluronic acid in relieving symptoms in patients with BPS/IC and uncomplicated recurrent urinary tract infections - Long-term results of a multicenter study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019. 139.
64. van Ophoven, A., Heinecke, A. and Hertle, L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005. 66(4):707-11.
65. Wang, Z. and Zhang, L. Treatment effect of cyclosporine A in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A systematic review. *Exp Ther Med.* 2016. 12(1):445-450.

Nieadekwatna populacja

66. Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E., Forrest, J. B., Hu, P., Friedman, A. J. and Baseman, A. S. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2015. 193(3):857-62.

Nieadekwatny typ badania (m.in.: badania retrospektywne, brak grupy kontrolnej, case-series, badania porównujące dawki)

67. Hill, J. R., Isom-Batz, G., Panagopoulos, G., Zakariassen, K. and Kavalier, E. Patient perceived outcomes of treatments used for interstitial cystitis. *Urology*. 2008. 71(1):62-6.
68. Hanif, A. M., Armenti, S. T., Taylor, S. C., Shah, R. A., Igelman, A. D., Jayasundera, K. T., Pennesi, M. E., Khurana, R. N., Foote, J. E., O'Keefe, G. A., Yang, P., Hubbard, G. B., 3rd, Hwang, T. S., Flaxel, C. J., Stein, J. D., Yan, J. and Jain, N. Phenotypic Spectrum of Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy: A Multicenter Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019.
69. Kim, A., Hoe, K. O., Shin, J. H. and Choo, M. S. Evaluation of the incidence and risk factors associated with persistent frequency in interstitial cystitis/bladder pain syndrome and the efficacy of antimuscarinic treatment. *Investigative and Clinical Urology*. 2017. 58(5):353-358.
70. Koo, V. S. W. and O'Brien, A. Local anesthetic and steroidal prostatic injection for chronic pelvic pain syndrome: An effective last resort? *Clinical Journal of*. 2011. 27(2):166-168.
71. Jain, N., Li, A. L., Yu, Y. and VanderBeek, B. L. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br J Ophthalmol*. 2019.
72. Lubeck, D. P., Whitmore, K., Sant, G. R., Alvarez-Horine, S. and Lai, C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*. 2001. 57(6 Suppl 1):62-6.
73. Sand PK, Kaufman DM, Evans RJ, Zhang HF, Alan Fisher DL, Nickel JC. Association between response to pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis and patient questionnaire-based treatment satisfaction. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(8):2259-2264. doi:10.1185/03007990802240727.
74. Nickel JC, Parsons CL, Forrest J, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Sex Med*. 2008;5(2):394-399. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00686.x [Nickel 2008a].
75. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology*. 2008;71(1):57-61. doi:10.1016/j.urology.2007.09.013 [Nickel 2008b].
76. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2009;181(6):2555-2561. doi:10.1016/j.juro.2009.02.030.
77. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):93-99. doi:10.1016/s0090-4295(97)00179-9.
78. Pearce, W. A., Chen, R. and Jain, N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology*. 2018. 125(11):1793-1802.
79. Ludwig, C. A., Vail, D., Callaway, N. F., Pasricha, M. V. and Moshfeghi, D. M. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology*. 2019.
80. Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION | VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.
81. Waters, M. G., Suleskey, J. F., Finkelstein, L. J., Van Overbeke, M. E., Zizza, V. J. and Stommel, M. Interstitial cystitis: a retrospective analysis of treatment with pentosan polysulfate and follow-up patient survey. *J Am Osteopath Assoc*. 2000. 100(3 Suppl):S13-8.

Nieadekwatny komparator

82. Chuang, Y. C., Lee, W. C., Lee, W. C. and Chiang, P. H. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2009. 182(4):1393-400.
83. Nickel, J. C., Barkin, J., Forrest, J., Mosbaugh, P. G., Hernandez-Graulau, J., Kaufman, D., Lloyd, K., Evans, R. J., Parsons, C. L. and Atkinson, L. E. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*. 2005. 65(4):654-8.
84. Parsons, C. L., Schmidt, J. D. and Pollen, J. J. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1983. 130(1):51-3.
85. Parsons, C. L., Forrest, J., Nickel, J. C., Evans, R., Lloyd, L. K., Barkin, J., Mosbaugh, P. G., Kaufman, D. M., Hernandez-Graulau, J. M., Atkinson, L. and Albrecht, D. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology*. 2002. 59(3):329-33.
86. Sairanen, J., Tammela, T. L., Leppilähti, M., Multanen, M., Paananen, I., Lehtoranta, K. and Ruutu, M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*. 2005. 174(6):2235-8.

Rodzaj publikacji (badanie wtórne, artykuł pogładowy)

87. Dasgupta, J. and Tincello, D. G. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: An update. *Maturitas*. 2009. 64(4):212-217.
88. Dellis, A. and Papatsoris, A. G. Intravesical treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: from the conventional regimens to the novel botulinum toxin injections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014. 23(6):751-7.
89. Fall, M., Oberpenning, F. and Peeker, R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol*. 2008. 54(1):65-75.
90. Gardella, B., Porru, D., Allegri, M., Bogliolo, S., Iacobone, A. D., Minella, C., Nappi, R. E., Ferrero, S. and Spinillo, A. Pharmacokinetic considerations for therapies used to treat interstitial cystitis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2014. 10(5):673-684.

91. Gwandter, J. S., Chaudari, J., Iwan, K. B., Kitt, R., As-Sanie, S., Bachmann, G., Clemens, Q., Lai, H. H., Tu, F., Verne, G. N., Vincent, K., Wesselmann, U., Zhou, Q., Turk, D. C., Dworkin, R. H. and Smith, S. M. Research Design Characteristics of Published Pharmacologic Randomized Clinical Trials for Irritable Bowel Syndrome and Chronic Pelvic Pain Conditions: An ACTION Systematic Review. *Journal of*. 2018. 19(7):717-726.
92. Hanno, P. M., Burks, D. A., Clemens, J. Q., Dmochowski, R. R., Erickson, D., Fitzgerald, M. P., Forrest, J. B., Gordon, B., Gray, M., Mayer, R. D., Newman, D., Nyberg Jr, L., Payne, C. K., Wesselmann, U. and Faraday, M. M. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Journal of Urology*. 2011. 185(6):2162-2170.
93. Karsenty, G., Altaweel, W., Hajebrahami, S. and Corcos, J. Efficacy of Interstitial Cystitis Treatments: A Review. *EAU-EBU Update Series*. 2006. 4(2):47-61.
94. Nordling, J. Interstitial cystitis: how should we diagnose it and treat it in 2004? *Curr Opin Urol*. 2004. 14(6):323-7.
95. Matsuoka, P. K., Haddad, J. M., Pacetta, A. M. and Baracat, E. C. Treatment for painful bladder syndrome: Meta-analysis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S103-S104).
96. Nickel, J. C. Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. *Can Fam Physician*. 2000. 46(2430-4, 2437-40).

Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery, komentarze, odpowiedzi)

97. A, A. L-Zahrani and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of painful bladder syndrome/ interstitial cystitis (PBS/IC). *Neurourology and Urodynamics*. 2010. 29(2):296-297.
98. Al-Zahrani, A. and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of patients with bladder pain syndrome (BPS). *Urology*. 2010. 76(3):S97.
99. Al-Zahrani, A. and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of patients with bladder pain syndrome (BPS). *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S682-S683).
100. Buffington, C. A. Re: cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*. 2006. 176(2):838
101. Cohen, G., Check, J. and Cohen, R. A novel highly effective and safe medical therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S1358-S1359).
102. Foote, J. E., Hanif, A. and Jain, N. Chronic exposure to pentosan polysulfate sodium associated with pigmentary retinal toxicity. *Neurourology and Urodynamics*. 2019. 38(S50-S51).
103. Ford, A., Ballard, P., Ramage, C. and Ogah, J. 2016 cochrane review: Intravesical treatments for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics*. 2016. 35(S236-S237).
104. Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Reply to Claus Riedl's letter to the editor re: Antonella Giannantoni, Vittorio Bini, Roger Dmochowski, et al. Contemporary management of the painful bladder: A systematic review. *Eur Urol* 2012;61:29-53. *European Urology*. 2012. 61(5):e50-e51.
105. Hanif, A. M., Shah, R., Yan, J., Varghese, J. S., Patel, S. A., Cribbs, B. E., O'Keefe, G., Hendrick, A. M., Shantha, J. G., Hubbard, G. B., Patel, P. S., Rao, P., Yeh, S. and Jain, N. Strength of Association between Pentosan Polysulfate and a Novel Maculopathy. *Ophthalmology*. 2019. 126(10):1464-1466.
106. Henry, R. A. Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. J. Regan. *J Urol* 2008; 179: 177-185. *J Urol*. 2008. 180(1):411-2; author reply 412-3.
107. Herrmann, E. and van Ophoven, A. Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial: E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. R. Regan *J Urol* 2008; 179: 177-185. *J Urol*. 2008. 180(6):2718-9.
108. Lee, C., Wu, S., Lin, T. and Kuo, H. Therapeutic effect of repeat platelet-rich-plasma intravesical injections for IC/BPS refractory to conventional treatment. *Neurourology and Urodynamics*. 2018. 37(S118-S119).
109. Levey, H. R., Nash, L. and Moldwin, R. A penny for your thoughts: A national survey of urologists' views, attitudes and practice patterns in the management of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourology and Urodynamics*. 2011. 30(2):205.
110. Li, A. L., Jain, N., Yu, Y. and VanderBeek, B. L. Association of Macular Disease with Long-term Use of Pentosan Polysulfate Sodium: Findings from a Large U.S. National Insurance Database. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. 60(9)
111. Lusty, A., Kavalier, E., Zakariasen, K., Tolls, V. and Nickel, J. C. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/ bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy based guidelines? *Journal of Urology*. 2017. 197(4):e388.
112. Marcus Hanif, A., Taylor, S., Armenti, S., Shah, R., Igelman, A., Pennesi, M. E., Jayasundera, T., Yang, P., Hwang, T. S., Flaxel, C. J., Khurana, R., Stein, J. D. and Jain, N. Expanded clinical spectrum of pentosan polysulfate sodium-associated pigmentary maculopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. 60(9)
113. Marinkovic, S. Sacral neuromodulation for interstitial cystitis / painful bladder syndrome (IC/PBS): Minimum 5-year follow-up. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009. 20(3):S301.
114. Muldrow, M. J., Rana, N., Bridges, M. and Segal, J. Painful bladder syndrome: A retrospective cohort analysis of a multimodal approach to treatment. *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*. 2013. 19(S121-S122).
115. Nickel, J. C., Forrest, J., Barkin, J., Payne, C. and Mosbaugh, P. Safety and efficacy of up to 900 mg/day polysulfate sodium (*elmiron*) in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2001. 57(6 Suppl 1):122-3.

116. Pape, J., Betschart, C., Falconi, G. and Doumouchtsis, S. Variations in reporting Bladder Pain Syndrome (BPS) /Interstitial Cystitis (IC) definitions, diagnostics, treatment and pathogenesis: a systematic review of national and international guidelines. *International Urogynecology Journal*. 2018. 29(S58).
117. Soni, M. K., Ranjan, K. R., Joshi, S., Ravishankar, T. H. S., Mudegoudar, S. and Imdad Ali, N. Role of multimodal therapy versus single agent therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A comparative study. *Indian Journal of Urology*. 2015. 31(S66).
118. Stanford, E. and McMurphy, C. Medical therapy is perceived as most helpful by patients with interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S1354).
119. Vander Beek, B. L., Li, A. L., Yu, Y. and Jain, N. Association of macular disease with use of pentosan polysulfate sodium. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019. 28(343).
120. Wein, A. J. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Pentosan Polysulfate Sodium for Interstitial Cystitis. *Journal of Urology*. 2005. 174(6):2248-2249.

Język publikacji

121. Beer, M., Marx, F. J. and Schmiedt, E. Conservative therapy in the treatment of chronic interstitial cystitis by distension of the bladder and adjuvant pentosan-polysulfate medication. *Aktuelle Urologie*. 1986. 17(3):119-123.
122. Flores-Carreras, O., Martinez-Espinoza, C. J. and Gonzalez-Ruiz, M. I. [Experience in the treatment of interstitial cystitis: review of 17 cases]. *Ginecol Obstet Mex*. 2011. 79(3):125-30.
123. Jocham, D., Froehlich, G., Sandig, F. and Ziegler, A. The care situation of patients with interstitial cystitis in Germany: Results of a survey of 270 patients. *Urologe - Ausgabe A*. 2013. 52(5):691-702.
124. Rigaud, J., Delavierre, D., Sibert, L. and Labat, J. J. [Specific treatments for painful bladder syndrome]. *Prog Urol*. 2010. 20(12):1044-53.
125. Sun, Z. Q., Qian, W. Q., Xie, D. S. and Song, J. D. [The study of diagnosis and treatment of interstitial cystitis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005. 43(10):659-61.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego – analiza główna (zgodnie z PICOS).....	12
Tabela 2. Podsumowanie metodyki oraz wyniki przeglądu systematycznego	22
Tabela 3. Analiza heterogeniczności badań <i>Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003</i> włączonych do analizy efektywności klinicznej w leczeniu polisiarczan pentozanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego	34
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003</i>)	39
Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993</i>)	46
Tabela 6. Skuteczność kliniczna na podstawie badań retrospektywnych (<i>Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009</i>)	52
Tabela 7. Skuteczność praktyczna polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (<i>Hanno 1997, Jepsen 1998</i>).....	57
Tabela 8. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego <i>elmiron</i> ® [37]	61
Tabela 9. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego <i>elmiron</i> ® [39].....	63
Tabela 10. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (<i>Hanno 1997</i>)	64
Tabela 11. Zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia (<i>Jepsen 1998</i>)	64
Tabela 12. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (<i>Hanno 1997, Jepsen 1998</i>)	65
Tabela 13. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (<i>Hanno 1997</i>)	67
Tabela 14. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentozanu sodu (<i>Jepsen 1998</i>)	68
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – <i>elmiron</i> (polisiarczan pentozanu sodu)	76
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) – <i>elmiron</i> (polisiarczan pentozanu sodu)	76
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) – <i>elmiron</i> (polisiarczan pentozanu sodu)	77
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i>	77
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i>	78
Tabela 20. Charakterystyka badania <i>Mulholland 1990</i>	79
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>Parsons 1993</i>	82
Tabela 22. Charakterystyka badania <i>Sant 2003</i>	85
Tabela 23. Charakterystyka badania <i>Parsons 1987</i>	88
Tabela 24. Charakterystyka badania <i>Nickel 2015</i>	90
Tabela 25. Charakterystyka badania <i>Sand 2008</i>	93
Tabela 26. Charakterystyka badania <i>Nickel 2008a</i>	95
Tabela 27. Charakterystyka badania <i>Nickel 2008b</i>	96
Tabela 28. Charakterystyka badania <i>Nickel 2009</i>	98
Tabela 29. Charakterystyka badania <i>Hanno 1997</i>	99
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>Jepsen 1998</i>	102

Tabela 31. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987)	106
Tabela 32. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015)	109
Tabela 33. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-6-miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)	115
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [5]	130
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003 z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	130
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań: Parsons 1993 oraz Nickel 2015 z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	131
Tabela 37. Ocena jakości badania według skali NICE	131
Tabela 38. Ocena badań: Hanno 1997 oraz Jepsen 1998 w skali NICE	132
Tabela 39. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]	133
Tabela 40. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	136
Tabela 41. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannantoni 2012, Santos 20018, Van Ophoven 2019)	137

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	78
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003).....	117
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej „dobrej oceny” w ocenie badacza (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)	118
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	118
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	119
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	119
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	120
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	120
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993) ..	121
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	121
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	122
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	122
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	123
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987).....	123
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987)	124
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987).....	124
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015)	125
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015 [w przypadku badania Nickel 2015 dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria NIDDK wykorzystano ocenę nasilenia objawów w skali ICSI])	125
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015).....	126
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015).....	126
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	127
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	127
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)	128
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	128
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	129
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	129