

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

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

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2020 r.

SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza Problemu Decyzyjnego – cel, kryteria, schemat PICOS	9
2. Zespół bolesnego pęcherza moczowego - opis problemu zdrowotnego	10
2.1. Definicja zespołu bolesnego pęcherza moczowego	10
2.2. Etiologia i patogenezę	11
2.3. Obraz kliniczny i rozpoznanie	11
2.4. Przebieg naturalny i choroby współistniejące	15
2.5. Wpływ na jakość życia	16
2.6. Epidemiologia	16
2.6.1. Przegląd danych epidemiologicznych	16
2.6.2. Liczebność populacji docelowej	18
2.7. Społeczne i ekonomiczne obciążenie chorobą	19
2.8. Niezaspokojone potrzeby (<i>unmet needs</i>)	19
2.9. Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego	20
2.9.1. Zalecenie kliniczne polskie	20
2.9.2. Wytyczne kliniczne zagraniczne	23
2.9.3. Podsumowanie wytycznych	24
2.10. Status rejestracyjny i refundacyjny farmakoterapii doustnej w Polsce	25
3. Opis interwencji	28
3.1. Podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego elmiron	28
3.1.1. Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	29
3.1.2. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania	29
3.1.3. Wpływ na ciążę, płodność oraz laktację	30
3.1.4. Przeciwwskazania	30
3.1.5. Interakcje	30
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	31
4. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego – schemat PICOS	33
4.1. (P) Wybór populacji docelowej	33
4.2. (I) Interwencja	33
4.3. (C) Wybór komparatorów (alternatywnych technologii medycznych)	33
4.4. (O) Wybór efektów zdrowotnych (punkty końcowe)	34
4.5. (S) Badania - rodzaj i jakość dowodów	34
4.6. Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego	35

5. Zakres analiz tworzących raport HTA	36
5.1. Analiza kliniczna	36
5.2. Analiza ekonomiczna.....	36
5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	37
5.4. Analiza racjonalizacyjna	38
6. Załączniki	39
6.1. Opis projektu programu lekowego.....	39
7. Piśmiennictwo	43
8. Spis tabel	49
9. Spis rysunków	50

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Opis problemu zdrowotnego• Przegląd badań epidemiologicznych• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Charakterystyka interwencji i komparatorów• Opracowanie schematu PICO(S)• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koncepcja analizy• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 03.09.2020 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

e-mail: kontakt@inar.pl

www.inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Norameda UAB,

Gynėjų g. 16, LT-01109 Wilno, Litwa

INDEKS SKRÓTÓW

3-DVD	Dziennik mikcji prowadzony przez trzy kolejne dni (ang. <i>3-day voiding diary</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Art.	Artykuł (jednostka redaktorska aktów prawnych)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>American Urological Association</i>)
AWMSG	Walijska Agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BPS	Zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. <i>bladder pain syndrome</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia
ESSIC	Europejskie towarzystwo do badań nad zespołem bolesnego pęcherza/śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego. (ang. <i>European Society for the Study of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. <i>interstitial cystitis</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical classification of diseases and related health problems</i>)
ICD-9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych (ang. <i>International classification system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures</i>)
ICLS	Objawy podobne do IC (ang. <i>IC-like symptoms</i>) [105]
ICSI	<i>IC Symptom Index</i> (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
K	Kobiety
Lit.	Litera
M	Mężczyźni
ml	Mililitr
N, n	Liczba pacjentów/badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>Nurses' Health Study</i> (badanie ryzyka wystąpienia poważnych chorób w grupie pielęgniarek)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)

NIDDK	Amerykański Instytut Cukrzycy Oraz Chorób Przewodu Pokarmowego I Chorób Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>)
OLS	<i>The O’Leary-Sant (OLS) Symptom Index</i> (wskaźnik objawów autorstwa O’Leary-Sant) [105]
PBAC	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</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>)
pkt	Punkt
PPS	polisiarczan pentozanu sodu
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWD	Dane pochodzące z warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
Tys.	Tysiące, tysiący
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States</i>)
wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz tworzących raport HTA, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu; skrót: PPS) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), w następującym schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- (P) populacja, w której dana interwencja będzie stosowana;
- (I) wnioskowana interwencja, tj. polisiarczan pentozanu sodu (elmiron; skrót PPS);
- (C) proponowane komparatory, tj. technologie medyczne alternatywne wobec wnioskowanej interwencji;
- (O) wyniki, które posłużą ocenie wnioskowanej interwencji;
- (S) rodzaj uwzględnionych badań, dostarczających dowodów naukowych o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji i komparatora.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Noramedia UAB*.

Metodyka

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano Wytycznych AOTMiT oraz obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację – tj. wymagań minimalnych 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.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Przeprowadzony został przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego oszacowano liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego elmiron.

Problem zdrowotny

IC/BPS jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet. 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. 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 – leczenie chirurgiczne.

Produkt leczniczy elmiron został zarejestrowany w Europie do leczenia 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 placebo.

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.

Produkt leczniczy elmiron jest skuteczną i bezpieczną formą farmakoterapii doustnej oraz jedyną farmakoterapią doustną zalecaną w Polsce posiadającą zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC/BPS

Wytyczne zastosowania PPS w leczeniu IC/BPS

Zdecydowana większość rekomendacji zaleca stosowanie PPS. W 9 wytycznych rekomendowane jest rozważenie PPS jako opcji terapeutycznej w ramach farmakoterapii doustnej. Według 1 rekomendacji (RCOG 2016) stosowanie PPS nie jest zalecane. W dwóch rekomendacjach (z lat 2012 i 2015) nie wymieniono PPS.

Rekomendacje finansowania PPS w leczeniu IC/BPS

Odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 3 zagraniczne. Wszystkie rekomendacje dotyczące leczenia IC/BPS były pozytywne. Głównym argumentem za refundacją była skuteczność polisiarczanu pentozanu sodu wykazana w badaniach klinicznych. W rekomendacjach zagranicznych dodatkowo zwracano uwagę na potrzebę ustalenia kosztu polisiarczanu pentozanu sodu zapewniającego akceptowalne wyniki analiz ekonomicznych

Liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego elmiron

W ramach oszacowań przeprowadzono przegląd danych epidemiologicznych, pozwalających obliczyć prognozowaną liczebność populacji docelowej. Szacuje się, że do stosowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) kwalifikować może się maksymalnie 742 pacjentów.

Wybór komparatora (alternatywna technologia medyczna)

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, miałoby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

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 placówkach opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej.

Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego (PICOS).

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie kliniczne)	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
Interwencja	Polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę
Komparator	Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
Wyniki zdrowotne	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu
Typ badań	Bez zawężeń
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)

1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – CEL, KRYTERIA, SCHEMAT PICOS

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz tworzących raport HTA, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *elmiron* (polisiarczan pentozanu sodu; skrót: PPS) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), w następującym schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) [2]:

- (P) populacja, w której dana interwencja będzie stosowana;
- (I) wnioskowana interwencja, tj. polisiarczan pentozanu sodu (*elmiron*);
- (C) proponowane komparatory, tj. technologie medyczne alternatywne wobec wnioskowanej interwencji;
- (O) wyniki, które posłużą ocenie wnioskowanej interwencji;
- (S) rodzaj uwzględnionych badań, dostarczających dowodów naukowych o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji i komparatora.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano również obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację – tj. Wymagań minimalnych 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 (nazywanych dalej Wymaganiami minimalnymi) [3].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego. Przeprowadzono również przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Norameda UAB*.

2. ZESPÓŁ BOLESNEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO - OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Definicja zespołu bolesnego pęcherza moczowego

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat występowało wiele zmian w obszarze nazewnictwa i definicji zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS). Z początku zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) nosił nazwę śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (tj. *interstitial cystitis*; IC), co służyło opisowi jednostki chorobowej powiązanej z procesem zapalnym w pęcherzu. Dokładniejsze poznanie etiopatogenezy choroby skutkowało wprowadzeniem terminu „zespół bolesnego pęcherza moczowego”, natomiast termin „śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym (cystoskopia) i badaniu histologicznym [10, 15]. Polskie zalecenia ekspertów wskazują, że istnieje obecnie kilka powszechnie akceptowanych definicji BPS [10].

Zgodnie z polskimi zaleceniami ekspertów, zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*), definiuje się jako **występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz**, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn [10]. Powyższa definicja jest zgodna z definicją przyjętą w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2019 roku (EAU 2019 [11]). Wytyczne EUA 2019 nie określają minimalnego czasu trwania objawów, jednak według polskich zaleceń ekspertów minimalny czas występowania objawów przed postawieniem diagnozy IC/BPS nie powinien być krótszy niż 6 tygodni, opierając się w tym aspekcie na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA 2015 [12]).

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce*, jako najdokładniejszą definicję przedstawiono definicję zaproponowaną przez Europejskie Towarzystwo Badań Nad Śródmiąższowym Zapaleniem Pęcherza Moczowego (ESSIC) 2008: **Zespół bolesnego pęcherza moczowego / śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ZBP/IC lub BPS/IC) to obecność przewlekłego (>6 miesięcy) bólu, ucisku lub dyskomfortu miednicy, odczuwanego jako mający związek z pęcherzem moczowym, z co najmniej jednym towarzyszącym objawem związanym z dolnymi drogami moczowymi, takim jak uporczywe parcie na moczu lub częstomocz. Inne choroby mogące być przyczyną objawów muszą zostać wykluczone.** [107, 113]

W przebiegu BPS wystąpić mogą zmiany Hunnera (inna nazwa spotykana w literaturze, to wrzody Hunnera). Jako zmiany Hunnera określa się obszar zaczerwienionej śluzówki pęcherza moczowego, w którym struktura naczyń kapilarnych jest nieprawidłowa, a naczynia krwionośne zbiegają się centralnie w kierunku występującej w środku zmiany blizny i mogą być pokryte przez skrzepy fibrynowe. Wystąpienie zmiany Hunnera jest powiązane z występowaniem bardziej nasilonych objawów klinicznych i mniejszą pojemnością pęcherza moczowego. Stwierdzenie obecności zmian Hunnera wymaga przeprowadzenia cystoskopii. Identyfikacja zmiany Hunnera pomaga w ustaleniu odpowiedniej terapii chorego [10, 107].

W przebiegu BPS wystąpić mogą również glomerulacje (obszary krwawienia). Stwierdzenie glomerulacji wymaga przeprowadzenia cystoskopii z hydrodystensją. Glomerulacje są uznane za pozytywny objaw śródmiąższowego zapalenia pęcherza [10].

Jako śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) uznaje się BPS z rozpoznaną glomerulacją lub zmianami Hunnera [107].

Więcej informacji o obrazie klinicznym i rozpoznaniu przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza IC/BPS nie jest do końca poznana. Jednocześnie istnieje obecnie kilka powszechnie akceptowanych teorii wyjaśniających powstawanie IC/BPS, do których zaliczamy [10]:

- **Dysfunkcja nabłonka urotelialnego**
Nabłonek urotelialny pęcherza moczowego pokryty jest warstwą glikozaminoglikanów, pełniącą funkcję ochronną, zapobiegając przyleganiu drobnoustrojów i wchłaniania składników moczu do ściany pęcherza moczowego. Procesy chorobowe dotyczące podścieliska urotelium lub też uszkodzenie glikozaminoglikanów uznane są za pierwotną przyczynę występowania IC/BPS.
- **Zapalenie neurogenne i aktywacja mastocytów**
U pacjentów z IC/BPS badania histologiczne ściany pęcherza moczowego wskazały na wysoki poziom koncentracji immunoglobulin i markerów procesu zapalnego, w tym komórek tłuszczowych (mastocytów); wykazały również zwiększoną ilość limfocytów w okolicach aferentnych zakończeń nerwowych. Mastocyty zawierają silne mediatory stanu zapalnego (histamina, leukotrieny, serotonina i liczne cytokiny), które po uwolnieniu mogą prowadzić do występowania zmian morfologicznych (obrzęk, włóknienie i neoangiogeneza) w blaszce właściwej błony śluzowej pęcherza moczowego oraz objawów klinicznych (ból, częstomocz).
- **Zaburzenia mikrokrążenia**
Wykazano, że u pacjentów z IC występuje wzrost ekspresji naczyniowego czynnika wzrostu i apoptozy komórek endotelialnych w ścianie pęcherza moczowego. Wzmocniona i rozregulowana angiogeneza może skutkować występowaniem krwawienia z błony śluzowej pęcherza moczowego po jego hydrodystensji.
- **Nadaktywność neuronalna**
U pacjentów z IC, w pęcherzach stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora waniloidowego oraz zwiększone uwalnianie czynnika wzrostu nerwów, adenozy-5-trifosforanu i prostaglandyn. Nadekspresja czynnika wzrostu nerwów prowadzi do neuronalnej hyperinerwacji, nadaktywności nerwów i dysfunkcji pęcherza moczowego.
- **Substancje egzogenne**
Spożywanie pewnych produktów może prowadzić do wywołania lub nasilenia objawów IC/BPS. Przewlekłe nadużywanie ketaminy powoduje zapalenie pęcherza moczowego, któremu towarzyszy immunologiczna nadwrażliwość. Z kolei alkalizacja moczu przy użyciu cytrynianu zmniejsza symptomy IC/BPS.
- **Zakażenie**
Jednoznaczny związek IC z zakażeniem wirusowym lub bakteryjnym nie został potwierdzony. Stwierdzono, że u kobiet z nawracającymi zakażeniami układu moczowego występuje zwiększona apoptoza komórek nabłonka przejściowego oraz koncentracja mastocytów, przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia E-kadheryny, co może skutkować objawami nadwrażliwości.

2.3. Obraz kliniczny i rozpoznanie

Jak już przytoczono to na wstępie opisu problemu zdrowotnego, IC/BPS można zdefiniować jako występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn. Zaleca się aby za minimalny czas

występowania objawów przed postawieniem diagnozy IC/BPS uznać okres nie krótszy niż 6 tygodni [10]; alternatywna definicja obejmuje kryterium bólu utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy [107].

W ramach rozpoznania IC/BPS w procesie diagnostycznym należy wykluczyć inne schorzenia lub nieprawidłowości miejscowe, które mogą powodować występowanie objawów podobnych do typowych dla IC/BPS. W celu wykrycia chorób, mogących powodować ból w miednicy mniejszej, kluczowe są zatem: dokładny wywiad, przeprowadzenie badań przedmiotowych, a także wykonanie badań laboratoryjnych. Poniższy opis rozpoznania opracowano w oparciu o polskie zalecenia ekspertów [10].

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmieższym zapaleniem pęcherza w Polsce*, przedstawiono zbliżone kryteria w procesie diagnostycznym [107].

W związku z trudnościami w rozpoznaniu IC, pomiędzy wystąpieniem objawów IC i rozpoznaniem, skutkującym wdrożeniem leczenia, upływa się średnio od 3 do 10 lat. Szybkie rozpoznania (w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów) mają miejsce sporadycznie [107].

Wywiad

Dokładny wywiad jest podstawą procesu diagnostycznego u pacjentów z IC/BPS. Zadaniem wywiadu jest dostarczenie kluczowych informacji, do których zalicza się: ocenę charakterystyki bólu, identyfikację czynników wywołujących i/lub nasilających ból (w tym dietetycznych), występowanie objawów z dolnych dróg moczowych (parcie na pęcherz; częste oddawanie moczu; nokturia czyli oddawanie moczu w porze nocnej więcej niż jeden raz) oraz objawów związanych z narządami miednicy mniejszej. [10]

Opis bólu powinien zawierać podanie jego lokalizacji (okolica nadłonowa), rodzaju (ból, ucisk, dyskomfort, np. u części pacjentów występuje jedynie dyskomfort lub uczucie ucisku, bez wystąpienia bólu), stopnia nasilenia bólu (w skali od 0 do 10) oraz czynników nasilających ból (ból nasilający się wraz z wypełnianiem się pęcherza moczowego, ustępujący po mikcji i nasilany przez niektóre pokarmy i płyny). [10]

W ocenie nasilenia objawów można zastosować dedykowane kwestionariusze (OLS) [105, 107].

Wywiad powinien rozpatrywać przebyte choroby i operacje oraz stosowane leki (w tym ketaminę). Należy zwrócić szczególną uwagę na przebyte zabiegi operacyjne w obrębie miednicy mniejszej, zakażenia układu moczowego, radioterapię narządów miednicy mniejszej oraz choroby autoimmunologiczne. Wywiad dotyczący czynności narządów miednicy mniejszej należy przeprowadzać w sposób usystematyzowany i koniecznie należy uwzględnić wynikające z IC/BPS konsekwencje poznawcze, behawioralne, seksualne i emocjonalne. [10]

W rozpoznaniu BPS powinien zostać uwzględniony podtyp: urologiczny, ginekologiczny, gastroenterologiczny, neurologiczny, seksuologiczny lub mięśni dna miednicy. Należy również uwzględnić fenotyp BPS według klasyfikacji UPOINT: urologiczny, psychologiczny, związany z konkretnym narządem, infekcyjny, neurologiczny, tkliwych mięśni, seksuologiczny (zobacz Tabela 1).

Tabela 1. Fenotypy bólu miednicy według klasyfikacji UPOINT.

Fenotyp	Badania
Urologiczny	Zaleć prowadzenie dzienniczka, wykonaj uroflowmetrię, USG, cystoskopię.
Psychologiczny	Zapytaj, czy bólowi towarzyszy lęk, czy chory cierpi na depresję oraz o negatywne doświadczenia seksualne
Związany z konkretnym narządem	Zapytaj o problemy ginekologiczne oraz seksuologiczne, o objawy ze strony układu pokarmowego, z okolicy odbytu i odbytnicy. Wykonaj badanie ginekologiczne i <i>per rectum</i> .
Infekcyjny	Wykonaj wymaz z cewki moczowej oraz posiew nasienia, wymaz z pochwy, posiewy stolca

Fenotyp	Badania
Neurologiczny	Zapytaj o objawy ze strony układu nerwowego (utrata lub zaburzenia czucia). Wykonaj badanie neurologiczne i oceń zaburzenia narządów zmysłu, odruchy rdzeniowe i czynność mięśni.
Tkliwych mięśni	Przeprowadź badanie palpacyjne mięśni dna miednicy, mięśni brzucha i pośladkowych
Seksuologiczny	Zapytaj o erekcję, wytrysk i występowanie bólu/dyskomfortu po orgazmie

Tabela w oparciu o polskie zalecenia ekspertów [10] oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku [11].

W sytuacji, gdy przeprowadzony wywiad sugeruje obecność schorzeń dolnych dróg moczowych, ginekologicznych, odbytu lub innych chorób o znanej etiologii, postępowanie diagnostyczne powinno być przeprowadzone w oparciu o rekomendacje odpowiednie dla podejrzewanych schorzeń.

Badania przedmiotowe

Na badanie przedmiotowe powinny składać się:

- Szczegółowe badanie fizykalne brzucha, miednicy, narządów płciowych; u mężczyzn należy przeprowadzić również badanie gruczołu krokowego; należy zwrócić uwagę na lokalizację miejsc tkliwych;
- Badanie układu mięśniowo-szkieletowego;
- Badanie neurologiczne;
- Badanie przezpochwowe lub przezodbytnicze badanie mięśni dna miednicy; badania te należy przeprowadzić pod kątem bolesności oraz w celu ustalenia ewentualnych miejsc wywołujących ból. [10]

Dzienniczek mikcji

Zaleca się aby chory prowadził dzienniczek mikcji przez 3 kolejne dni. Dzienniczek pozwala na obiektywną analizę wybranych objawów z dolnych dróg moczowych. Prowadzenie dzienniczka jest zalecane, gdyż, chorzy na IC/BPS cechują się zazwyczaj mniejszą objętością i większą częstością mikcji w porównaniu do osób bezobjawowych. [10]

Badania laboratoryjne

Zaleca się przeprowadzenie następujących badań laboratoryjnych:

- U wszystkich chorych należy wykonać test paskowy lub badanie ogólne moczu, a także posiew moczu; badania te pozwolą wykluczyć ewentualną obecność zakażenia układu moczowego;
- W przypadku stwierdzenia sterylnego ropomoczu należy wykonać posiewy w kierunku grzybicy oraz rozważyć posiewy w kierunku ureaplazmy i chlamydii u kobiet.
- U chorych z dużym ryzykiem nowotworu układu moczowego zaleca się wykonanie badania cytologii osadu moczu. [10]

Cystoskopia i biopsja pęcherza moczowego

Badanie cystoskopowe z hydrodystensją jest wymagane do rozpoznania IC. Badanie to pozwala też wykluczyć miejscowe patologie pęcherza moczowego i cewki moczowej. Badanie cystoskopowe z hydrodystensją pozwala na zaklasyfikowanie IC/BPS według klasyfikacji ESSIC (Tabela 2). [10]

Tabela 2. IC/BPS: Klasyfikacja ESSIC w oparciu o zmiany stwierdzone w cystoskopii z hydrodystensją i biopsji ściany pęcherza moczowego

		Cystoskopia z hydrodystensją			
		Nie wykonywano	Obraz prawidłowy	Glomerulacje ^a	Zmiany Hunnera ^b
Biopsja ściany pęcherza moczowego	Nie wykonywano	XX	1X	2X	3X
	Obraz prawidłowy	XA	1A	2A	3A
	Obraz niejednoznaczny	XB	1B	2B	3B
	Obraz nieprawidłowy ^c	XC	1C	2C	3C

Tabela w oparciu polskie zalecenia ekspertów [10] oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku [11].

Skrót: ESSIC - Europejskie towarzystwo do badań nad zespołem bolesnego pęcherza/śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (*European Society for the Study of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis*).

^a Glomerulacje w stopniu 2.–3. (stopień 2. – duże obszary krwawienia podśluzówkowego, stopień 3. – rozlane miejsca krwawienia na błonie śluzowej pęcherza moczowego).

^b Ewentualna obecność glomerulacji.

^c W badaniu histopatologicznym wykryto nacieki zapalne i/lub stwierdzono mastocytozę mięśnia wypieracza, i/lub ziarninowanie, i/lub zwłóknienie śródpełczkowe.

Cystoskopia w większości przypadków jest prawidłowa. Jednak u części pacjentów stwierdza się zmianę Hunnera. Obecność zmiany Hunnera skutkuje większym nasileniem objawów klinicznych IC/BPS oraz wiąże się z mniejszą pojemnością pęcherza moczowego. [10]

Hydrodystensja przeprowadzona w trakcie cystoskopii pozwala wykryć glomerulacje. Należy zaznaczyć, że obecność glomerulacji jest pozytywnym objawem IC, przy czym glomerulacje mogą również występować u osób bez IC/BPS. [10]

W zakresie biopsji pęcherza moczowego zaleca się przeprowadzenie trzech biopsji: każdej ze ścian bocznych oraz trzonu pęcherza moczowego. Należy również wykonać biopsję każdej nieprawidłowej zmiany stwierdzonej podczas cystoskopii. Możliwość postawienia diagnozy IC/BPS wiąże się z obecnością tkanki granulacyjnej, nacieków zapalnych, mastocytozy mięśnia wypieracza lub zwłóknienia śródpełczkowego. Jednak pomimo, że wymienione powyżej zmiany histologiczne nie są wystarczające dla postawienia diagnozy IC/BPS, to jednak ich obecność jest pomocna przy rozpoznaniu, szczególnie dla typu BPS klasycznego (ze zmianą Hunnera) oraz bez obecności zmiany Hunnera. Należy zaznaczyć, że wyniki biopsji mogą pozwolić wykluczyć ewentualne nieprawidłowości (*carcinoma in situ*; gruczlicze zapalenie pęcherza moczowego). [10]

Według klasyfikacji, którą przedstawia Tabela 2, jako **śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC)** uznaje się **patologię od 2X do 3C włącznie. Rozpoznanie IC odpowiada kod N30.1, według klasyfikacji ICD-10 [10, 107].**

Badania obrazowe

Badania obrazowe należy przeprowadzić jedynie w sytuacji, gdy zgłaszane objawy mogą wskazywać na istnienie innych chorób. Postępowanie diagnostyczne z wykorzystaniem badań obrazowych powinno być przeprowadzone w oparciu o rekomendacje odpowiednie dla podejrzewanych schorzeń.

2.4. Przebieg naturalny i choroby współistniejące

Postawienie diagnozy IC/BPS ma miejsce najczęściej w czwartej dekadzie życia lub później. Postawienie diagnozy może być jednak opóźnione, co wynika z dwóch czynników: wymogu wysokiego stopnia czujności lekarza oraz różnych wieloaspektowych kryteriów rozpoznania [10].

Wśród pacjentek zgłaszających się z IC/BPS, u maksymalnie około 1/3 pacjentek miało miejsce zakażenie układu moczowego potwierdzone dodatnimi posiewami, jednak posiewy kontrolne dały wyniki ujemne [10].

Występowanie postaci wielobjawowej może nie mieć miejsca na początkowym etapie choroby. Na początku choroby występować może tylko jeden objaw (dysuria, częstomocz lub ból). Przebieg choroby może wiązać się również z okresowymi nasileniami objawów, przy czym okres nasilenia może trwać do kilku godzin do kilku tygodni [10].

Historia części pacjentek z IC/BPS wskazuje na przebycie operacji w obrębie miednicy mniejszej (np. laparoskopii lub histerektomii), lub na występowanie bólu mięśnia dźwigacza odbytu. Powyższe może sugerować, że urazy lub udział czynników miejscowych mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju IC/BPS. Jednak nie można wykluczyć sytuacji, w której przeprowadzone operacje mogły wynikać z postawionej wcześniej błędnej diagnozy choroby. W związku z powyższym nie można stwierdzić jednoznacznie czy zabiegi chirurgiczne przyczyniają się do rozwoju IC/BPS [10].

W przypadku mężczyzn objawy dotyczą zazwyczaj układu moczowego, podczas gdy u kobiet często objawy dotyczą układu moczowo-płciowego. Powyższe może wyjaśniać dlaczego u mężczyzn w wywiadzie rzadziej występują zabiegi operacyjne [10].

U chorych na IC/BPS często występują inne schorzenia: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, przewlekłe zmęczenie, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, przewlekły ból głowy, endometriozia i wulwodynia. Współwystępowanie IC/BPS oraz innych chorób może wskazywać na zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu ogólnoustrojowym u części pacjentów z IC/BPS [10, 14].

Ważny obszar chorób współistniejących zajmują zaburzenia natury psychicznej, np. depresja lub niepokój. Należy zaznaczyć, że u niektórych chorych zaburzenia te mogą być następstwem IC/BPS, podczas gdy u innych mogą stanowić pierwotne schorzenia [10].

W przebiegu śródmiąższowego zapalenie pęcherza moczowego dochodzi do progresji choroby, co nie zawsze ma miejsce u pacjentów z BPS bez obecności IC. Generalnie przebieg BPS bez obecności IC, charakteryzuje się remisjami, bez stałego postępu, bez występowania nieodwracalnego uszkodzenia ściany pęcherza moczowego. Przebieg IC cechuje się postępującym w czasie uszkodzeniem ściany pęcherza moczowego, prowadzącym do nieodwracalnych zmian (powstania małego, marskiego pęcherza). Progresywny charakter IC sprawia, że skuteczna terapia jest bardzo ważna [107].

Chorzy na IC/BPS powinni zostać poddani terapii, której podstawowym zadaniem jest poprawa jakości życia chorego. W ramach terapii powinno zostać ustalone realistyczne oczekiwania pacjenta w zakresie efektów leczenia [10]. Do czasu uzyskania kontroli objawów pacjent powinien regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne w ośrodku specjalistycznym; następnie, jeśli będzie to konieczne, wizyty kontrolne mogą się odbywać w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Przewidywany czas trwania monitorowania (lub terapii) nie jest łatwy do ustalenia, gdyż zależy od stopnia zadowolenia indywidualnego pacjenta z kontroli objawów [14].

2.5. Wpływ na jakość życia

U pacjentów z IC/BPS choroba w sposób wyraźny wpływa negatywnie na funkcjonowanie w społeczeństwie oraz istotnie obniża jakość życia. IC/BPS może wpływać negatywnie na życie zawodowe, samopoczucie psychiczne, relacje osobiste i ogólny stan zdrowia [17].

Badania wykazały, że w grupie chorych na IC/BPS jakość życia jest niższa niż w grupie kontrolnej (odpowiadającej ogółowi społeczeństwa) [17, 18]. Wśród chorych na IC/BPS wyższa jest częstość występowania depresji [18, 19]. W stosunku do kobiet zdrowych (bez objawów IC/BPS), pacjentki z IC/BPS odczuwają częściej ból, zaburzenia snu oraz stany związane z depresją, lękiem, stresem, trudnościami w funkcjonowaniu społecznym; częściej raportują również zaburzenia seksualne [20]. U kobiet z IC/BPS jakość życia związana ze zdrowiem jest niższa niż u kobiet z endometriozą, wulwodynią lub nadreaktywnym pęcherzem [21].

Obecność IC/BPS znacząco wpływa na ogólne funkcjonowanie chorego w latach życia charakteryzujących się największą produktywnością oraz dużą intensywnością życia rodzinnego, co może tłumaczyć tak duży wpływ choroby na jakość życia [17].

Szczególny wpływ na jakość życia wywierają zaburzenia w sferze seksualności. U pacjentów z IC/BPS zaburzenia seksualne występują często w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego i występują z dużo większą częstością niż ma to miejsce w grupie kontrolnej [22, 23, 24]. U kobiet z IC/BPS, u których leczenie nie przynosi efektów, zaburzenia w sferze seksualności są głównym czynnikiem predykcyjnym obniżonej jakości życia [25]. Kobiety z IC/BPS w okresie dojrzewania raportowały częstości współżycia, pożądanie i częstotliwość orgazmu na poziomie zbliżonym do raportowanych w grupie kontrolnej, jednak wyniki różniły się w grupie kobiet dorosłych, gdy pacjentki z IC/BPS zgłaszały znacznie częściej ból oraz lęk przed bólem podczas stosunku [23].

Silny związek między objawami IC/BPS, funkcjonowaniem psychospołecznym oraz jakością życia wyraźnie wskazuje na kluczowe znaczenie optymalizacji leczenia objawów choroby. Skuteczne leczenie IC/BPS wyraźnie poprawia funkcjonowanie i jakość życia. Ponadto odpowiedź na terapię wiąże się z poprawą funkcji seksualnych i snu, przy jednoczesnej poprawie jakości życia [20, 22].

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Przegląd danych epidemiologicznych

Przeprowadzono przegląd danych epidemiologicznych (metodykę oraz tabelaryczne zestawienie wyników przeglądu przedstawiono w analizie wpływu na budżet [106]). W ramach przeglądu nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych. Wyniki badań zagranicznych cechują się rozbieżnością, co wynika przede wszystkim ze zmian w definicji IC/BPS na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, różnicami w badanych populacjach oraz różnym stopniem rozpoznawalności schorzenia przez lekarzy (w tym urologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej).

Polskie dane epidemiologiczne odnaleziono w *Stanowisku Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*. W Stanowisku przytoczono opinię konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych [8]. Przyjmując populację Polski na poziomie 38 386 tys. mieszkańców [26], współczynnik leczonych może zatem wahać się od 0,8 do 2,6 na 100 tys. mieszkańców.

W *Rekomendacji nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*, podano informację, że liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono

oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego we wskazaniu **śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego wyniosła 8**, a szacunkowy koszt leku wyniósł około 123 200 zł brutto [7].

W Stanowisku Rady Przejrzystości podano informację, że zapadalność na IC/BPS szacuje się na 1,2/100 tys., w Rekomendacji Prezesa dodano informację, że częstość występowania PBS/IC wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn (nie podano źródeł danych, jednak najprawdopodobniej nie są to dane polskie) [7, 8].

Jak zaznaczyli autorzy zaleceń zespołu polskich ekspertów nie jest łatwo oszacować rozpowszechnienia IC/BPS. Powyższe wątpliwości wynikają przede wszystkim z faktu historycznych zmian definicji IC/BPS [10].

W Interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze środmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce przedstawiono oszacowanie w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne. Oszacowania wskazują, że w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów z IC może wynosić 742 pacjentów.

Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, jako chorobę rzadką uznaje się chorobę występującą nie częściej niż u 5 osób na 10 000 [108]. W Polsce choroby rzadkie dotyczyłyby zatem wskazań o rozpowszechnieniu nie większym niż 19 tys. chorych. Dla określenia najrzadszych chorób, używane jest określenie „choroby ultraradkie”, którą definiuje się, jako chorobę występującą nie częściej niż u 1 osoby na 50 000 [109, 110, 111, 112]. **W Polsce chorobą ultraradką są więc choroby występujące u maksymalnie około 800 osób. Liczba zdiagnozowanych chorych z IC wskazuje, że jest to choroba ultraradka.**

Według piśmiennictwa zagranicznego, najwyższa potwierdzona chorobowość na IC/BPS raportowana jest w Stanach Zjednoczonych Ameryki – od 52 do 530 / 100 tys.; w pozostałych regionach świata chorobowość kształtuje się na poziomie od 1,2 do 340 / 100 tys. [30, 34, 36, 40, 41, 47, 51, 59].

W literaturze stosunek chorych kobiet do mężczyzn również cechuje się względnie dużym rozrzutem, wynosząc od 3:1 do 10:1 [10, 30, 34, 40, 41, 51]. Spośród chorych leczonych w ośrodkach specjalistycznych, chorzy na IC/BPS stanowili od 2,8% do 5,4% pacjentów [49, 50]. Duża część literatury przedstawia wyniki badań ankietowych skupiających się na objawach wskazujących na obecność IC/BPS. Objawy pozwalające zdiagnozować IC/BPS mogą występować nawet u 12 600 / 100 tys. mieszkańców [31, 32, 33, 35, 38, 43, 44, 45, 46, 53, 54, 55, 56].

Stosowanie produktu leczniczego elmiron jest wskazane 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. Wobec powyższego poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych kryteriów kwalifikujących do stosowania produktu leczniczego elmiron.

Badanie cystoskopowe jest wskazane do przeprowadzenia rozpoznania IC/BPS oraz wykluczenia miejscowych patologii pęcherza moczowego i cewki moczowej, jednak nie jest bezwzględnie wymagane do postawienia diagnozy [10, 103, 104]. Zagraniczne dane literaturowe wskazują na zróżnicowaną częstość przeprowadzania cystoskopii – w zależności od kraju – od 42,6% w Japonii do 85,6% w Hiszpanii; przy czym cystoskopia pod znieczuleniem ogólnym jest przeprowadzana u od 24,8% (Japonia) do 63% (Holandia) [30, 40, 49, 50].

Przeprowadzenie cystoskopii (z hydrodystensją) pozwala stwierdzić obecność zmian Hunnera lub glomerulacji. Według zagranicznych danych epidemiologicznych, zmiany Hunnera występują u od 10% do 57% [37, 48, 49, 52, 58, 64]. Zalecenia zespołu polskich ekspertów wskazują, że cystoskopia u około 5–10% chorych może wykazać obecność zmiany Hunnera (nie podano źródła danych) [10]. Glomerulacja występuje u niemal połowy pacjentów (48,4–49,2%) [48, 49].

Występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu jest jednym z kryteriów pozwalających postawić diagnozę IC/BPS, nie jest jednak kryterium koniecznym do spełnienia. W piśmiennictwie często określany jest odsetek pacjentów, u których występuje ból, jednak stopień nasilenia bólu nie jest powszechnie oceniany. Jedynie w publikacji opisującej charakterystykę kobiet chorych na IC/BPS w Hiszpanii podano informację, że u 75,9%

chorych ból/dyskomfort miał charakter umiarkowany, ciężki lub ekstremalny (ocena została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) [49].

Spośród zdiagnozowanych przypadków IC/BPS nagłe parcie na pęcherz występuje u od 33,3% do 58,6% chorych, natomiast częste oddawanie moczu dotyczy od 61,9% do 94% chorych [30, 40, 41, 49, 52].

W literaturze nie odnaleziono danych o odsetku pacjentów, u których jednocześnie spełnione byłyby wszystkie kryteria kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego elmiron: obecność glomerulacji albo wrzodów Hunnera, ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, występowanie nagłego parcia na mocz i częste oddawanie moczu. W publikacji *Song 2009* podano informację o współistnieniu aż trzech symptomów: u 60,9% kobiet spełniających kryteria rozpoznania IC/BPS występował ból pęcherza, nagłe parcie oraz częste oddawanie moczu [54]. W dwóch publikacjach podano informacje o współwystępowaniu dwóch symptomów:

- *Link 2008*: częste oddawanie moczu i parcie: 54,9% [46];
- *Lifford 2009*: pilna potrzeba lub ból przy pełnym pęcherzu: okazjonalnie 37,2%, zazwyczaj 37,1%, zawsze 16,0% (łącznie 90,3%) [45].

Należy również zauważyć, że nie stwierdza się jednoznacznie aby istniały istotne różnice w symptomach choroby pomiędzy pacjentami ze zmianami Hunnera i pacjentami bez zmian Hunnera [58, 64]. Wobec powyższego jest możliwe przyjęcie określonych danych epidemiologicznych z populacji chorych na IC/BPS dla populacji chorych ze zmianami Hunnera.

2.6.2. Liczebność populacji docelowej

Chorobowość (roczna liczba chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego)

Produkt leczniczy elmiron jest wskazany 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 [5].

Tabela 3 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne opisane w poprzednim rozdziale. W oszacowaniu przyjęto dane epidemiologiczne w największym stopniu odpowiadające kryteriom kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego elmiron. W przypadku, gdy dane cechowały się rozrzutem i nie istniały przesłanki aby przyjąć określoną wartość z zakresu, przyjmowano średnią arytmetyczną z maksimum i minimum spośród odnalezionych danych.

Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu).

Etap oszacowania	Dana epidemiologiczna	Źródło danych	Liczebność		
			oczekiwana	minimalna	maksymalna
Liczba chorych na IC	-	Jako wartość oczekiwaną przyjęto oszacowanie z <i>Interdyscyplinarnego konsensusu</i> [107] Jako możliwy zakres przyjęto zakres z danych przedstawionych w opinii konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, według konsultanta krajowego liczba leczonych wynosi od 300 do 1 000 [8].	742	300	1 000

Szacuje się, że do stosowania produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu) kwalifikować może się maksymalnie 742 pacjentów.

Zapadalność (roczna liczba nowych chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego)

Według oszacowań przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet, szacuje się, że **liczba nowych zachorowań wynosi 99 przypadków rocznie**. Są to pacjenci, którzy mogą kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego *elmiron* [106].

2.7. Społeczne i ekonomiczne obciążenie chorobą

W publikacji *Hakimi 2017* oceniono obciążenie występowaniem bólu pęcherza w pięciu krajach europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania). Dane zebrano za pomocą ankiety wśród pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza (n = 274) i grupy kontrolnej (porównawczej) bez bólu pęcherza (n = 548) [65].

Pacjenci z rozpoznaniem bólu pęcherza niekoniecznie spełniali definicję IC/BPS. Wśród ankietowanych chorych 64% pacjentów zgłosiło umiarkowany lub silny ból pęcherza, natomiast 62% pacjentów zgłosiło ból powodujący oddawanie moczu z częstotliwością co najmniej raz dziennie. Należy zwrócić również uwagę na względnie wysoki odsetek mężczyzn w populacji z rozpoznaniem bólu pęcherza (33%). W związku z faktem, że populacja w pracy *Hakimi 2017* objęła również pacjentów z mniej poważną chorobą niż IC/BPS, prawdziwe obciążenie IC/BPS jest zatem najprawdopodobniej większe niż przedstawiają to wyniki pracy *Hakimi 2017* opisane poniżej [65].

Ankietowani podali informacje o korzystaniu z zasobów opieki zdrowotnej bez względu na przyczynę, z uwzględnieniem podstawowej opieki zdrowotnej, wizyt u urologów, opieki w nagłych wypadkach (*emergency care*) oraz hospitalizacji. Ankieta obejmowała również pytania o status zatrudnienia oraz wydajność pracy i upośledzenie aktywności w ciągu ostatnich 7 dni [65].

Analiza ankiet wykazała, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z bólem pęcherza znacznie częściej korzystali z zasobów opieki zdrowotnej we wszystkich kategoriach. Najwyższe różnice między grupami zaobserwowano w liczbie wizyt urologa (6-krotnie częstsze), wizyt w pogotowiu ratunkowym (3-krotnie częstsze) i hospitalizacji (3-krotnie częstsze) [65].

Status zatrudnienia był podobny wśród pacjentów z bólem pęcherza i osobami z grupy kontrolnej, jednak w grupie chorych zaobserwowano istotny negatywny wpływ na produktywność – ogólne upośledzenie aktywności zawodowej było prawie 2-krotnie wyższe wśród pacjentów z bólem pęcherza [65].

Dostępne są również analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych; w badaniach porównano zużycie zasobów oraz koszty u pacjentów z IC/BPS i grupą kontrolną [66, 67, 68]. Wyniki tych badań wskazały, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty są około 2 do 3-krotnie wyższe wśród pacjentów z IC/BPS w porównaniu z grupą kontrolną. Należy również zauważyć, że w pracy *Tung 2017* wskazano, że pacjenci z IC/BPS z obecnością zmian Hunnera generowali 1,5 do 2-krotnie wyższe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i kosztów w porównaniu z pacjentami z IC/BPS bez zmian Hunnera [66].

W Polsce według danych Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 rozpatrzono pozytywnie 22 wnioski o refundację produktu leczniczego *elmiron*; sprowadzono łącznie 77 opakowań produktu *elmiron* 100 mg (po 100 tabletek) we wskazaniu śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego na szacunkową łączną kwotę 123 200 zł brutto. Ponadto według informacji Ministerstwa Zdrowia w latach 2015-2017 nie wydano zgody na refundację innych produktów leczniczych (poza produktem leczniczym *elmiron*) w ramach importu docelowego we wskazaniu śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego [7, 8].

2.8. Niezaspokojone potrzeby (*unmet needs*)

IC/BPS jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet, przy czym IC należy zaliczyć do chorób ultraradkich (nie więcej niż 800 chorych w Polsce). Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napelnianiem

pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia) [10, 11, 107].

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 [19, 20, 21, 22, 23].

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie IC/BPS. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i ich negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów [10, 11].

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 – leczenie chirurgiczne [10, 11].

Produkt leczniczy elmiron został zarejestrowany w Europie do leczenia 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 placebo [101, 102].

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*) [4, 97, 98, 99, 100].

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.

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce aktualnie brak jest jakiegokolwiek usystematyzowanej opieki nad pacjentami ze śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego. Ekspertzy podkreślają, że u większości pacjentów z BPS bez obecności IC, skuteczna może być terapia przeciwbólowa (np. w ramach drabiny analgetycznej i korzystania z poradni leczenia bólu), jednak w przypadku chorych na IC terapia przeciwbólowa może nie być odpowiednia. Dodatkowo, aktualnie w Polsce terapie dla chorych na IC nie są refundowane za wyjątkiem leczenia zabiegowego (hydrodystensja i elektrokoagulacja), co sprawia, że pacjent ponosi koszty terapii, co nie zawsze może mieć miejsce ze względu na status finansowy. Według ekspertów, zapewnienie dostępu do terapii z zastosowaniem PPS (jako terapii, której skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w licznych badaniach klinicznych), należy uznać, za podstawę wdrożenia skutecznego algorytmu leczenia [107].

2.9. Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego

2.9.1. Zalecenie kliniczne polskie

Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmięszowego zapalenia pęcherza [10]

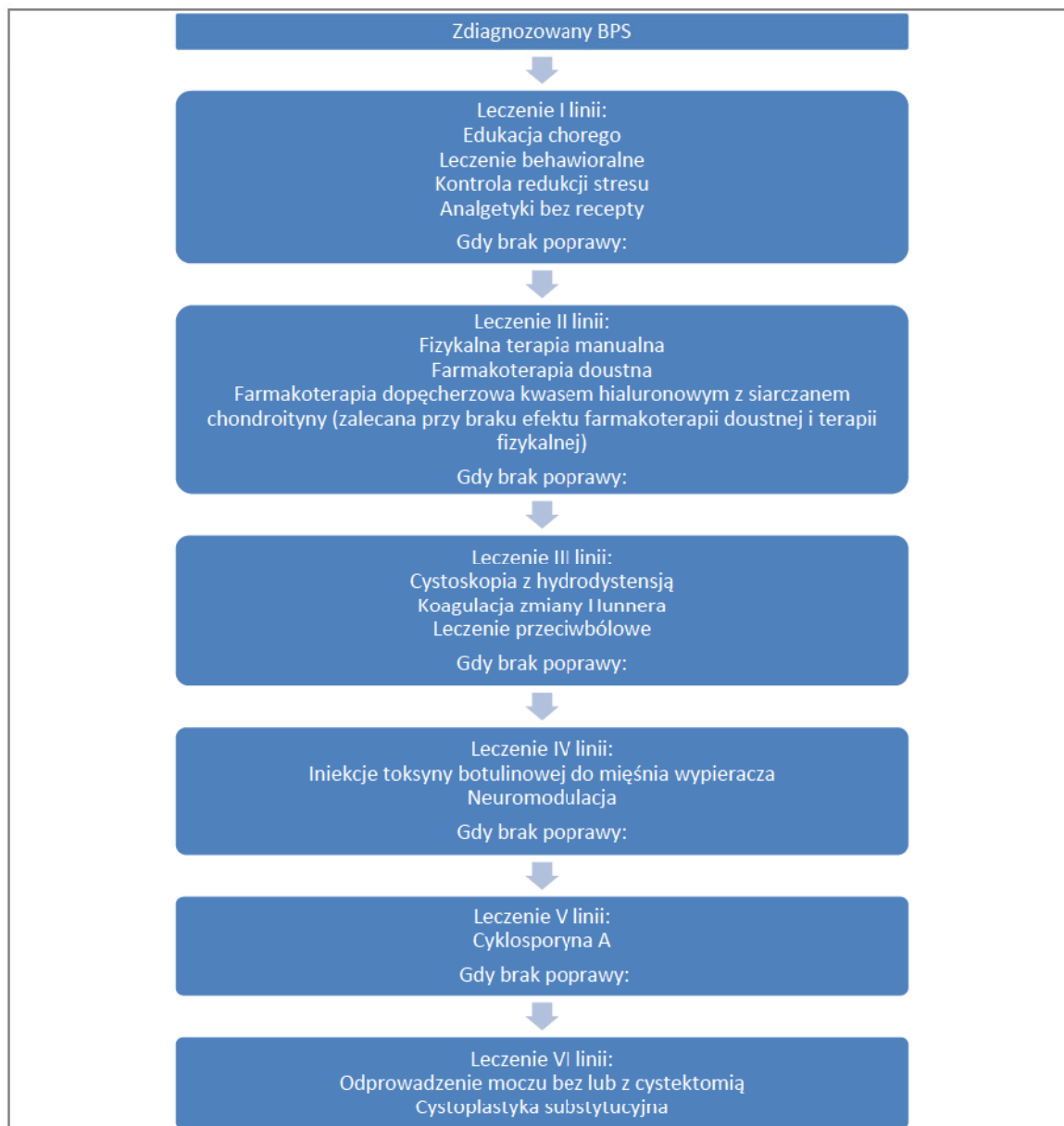
Terapia powinna być nakierowana na poprawę jakości życia chorego. W pierwszym etapie terapia chorych na IC/BPS powinna uwzględniać postępowanie zachowawcze i mało inwazyjne. W sytuacji braku efektów lub poprawy jakości życia pacjenta zalecane jest rozważenie leczenia inwazyjnego.

Obecnie uznane terapie obejmują: terapię behawioralną, modyfikację stylu życia, zalecenia dietetyczne, farmakoterapię, terapię dopęcherzową, leczenie zabiegowe, leczenie operacyjne (nadpęcherzowe odprowadzenie

moczu bez lub z cystektomią oraz cystoplastykę; leczenie operacyjne dotyczy najbardziej opornych przypadków choroby).

Rysunek 1 przedstawia algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego



Rysunek opracowany na podstawie zaleceń polskich ekspertów *Goiąbek 2019* [10].

Na pierwszą linię leczenia powinny składać się:

- edukacja pacjenta, dotycząca prawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego oraz poznania czynników, wywołujących lub nasilających ból pęcherza moczowego;
- wytyczne dietetyczne, zalecające aby unikać pokarmów i napojów podrażniających pęcherz moczowy (kawa, ostre przyprawy, energetyki) oraz spożywać większą ilość płynów (w celu zmniejszenia stężenia substancji w moczu);
- ogrzewanie pęcherza moczowego i krocza;

- ćwiczenia relaksujące mięśnie dna miednicy oraz trening pęcherza moczowego;
- kontrola lub redukcja stresu;
- stosowanie leków przeciwbólowych niewymagających recepty (zalecane w przypadkach bólu pęcherza lub miednicy).

Należy zaznaczyć, że leki przeciwbólowe mogą być stosowane na każdym etapie choroby. Ból w IC/BPS ma charakter bólu trzewnego (a nie somatycznego), wobec czego charakteryzuje się słabą reakcją na typowe leczenie analgetyczne. W zakresie krótko działających opioidów – mogą być one wskazane w przypadku okresowych zaostrzeń choroby. Przyjmowanie długo działających opioidów powinno mieć miejsce po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii. Leczenie powinno uwzględnić stosowanie w pierwszej kolejności słabych opioidów (tramadol, kodeina), natomiast w dalszej kolejności silnych (morfina, oxycodon, fentanyl).

W przypadku, gdy leczenie podjęte w ramach I linii nie przyniosło poprawy, należy zastosować leczenie II linii, na którą powinny się składać:

- fizykalna terapia manualna, której zadaniem jest wyeliminowanie miejsc wyzwalających ból w obrębie jamy brzusznej i miednicy mięśniowych, rozluźnienie przykurczów mięśniowych oraz uwolnienie bolesnych blizn i innych ograniczeń tkanki łącznej;
- **farmakoterapia doustna, opierająca się na amitryptylinie, hydroksyzynie lub polisiarczanie pentozanu sodu;**
- farmakoterapia dopęcherzowa (dopęcherzowe podanie leku przez cewnik); zaleca się, aby farmakoterapię dopęcherzową stosować w sytuacji braku poprawy w trakcie terapii zachowawczych i farmakoterapii doustnej; zaleca się, aby stosować dimetylosulfotlenek (nieдоступny w Polsce), kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, preparaty zawierające połączenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny oraz wlewki heparyny.

Na III linię leczenia składają się:

- cystoskopia z hydrodystensją (w znieczuleniu);
- w sytuacji stwierdzenia w cystoskopii zmiany Hunnera należy ją skoagulować (co może skutkować całkowitym lub prawie całkowitym ustąpieniem objawów IC/BPS, utrzymującym się przez ponad rok od przeprowadzenia cystoskopii); przeprowadzenie hydrodystensji u pacjentów bez zmiany Hunnera jest postępowaniem diagnostycznym (obecność glomerulacji) oraz terapeutycznym;
- leczenie przeciwbólowe.

W ramach IV linii leczenia zaleca się:

- iniekcje toksyny botulinowej do mięśnia wypieracza;
- neuromodulację, z wykorzystaniem neurostymulatora implantowanego podskórnice.

W ramach V linii leczenia zaleca się podawanie cyklosporyny A; terapia ta powinna być stosowana jedynie u chorych, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły poprawy.

Ostatnią opcją terapeutyczną są zabiegi operacyjne:

- odprowadzenie moczu bez lub z cystektomią;
- cystoplastyka substytucyjna.

Zabiegi operacyjne są zabiegami okaleczającymi, wobec czego powinny być przeprowadzone jedynie u chorych bardzo opornych na poprzednie linie leczenia.

Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmięszowym zapaleniem pęcherza w Polsce [107]

Celem leczenia przyczynowego zapalenia śródmięszowego pęcherza jest:

- odtworzenie uszkodzonej warstwy GAG urotelium;
- zahamowanie aktywacji neuronalnej w pęcherzu moczowym;
- kontrola nad miejscową reakcją zapalną, do której dochodzi na skutek aktywacji komórek tucznych.

Leczenie chorego na IC jest najczęściej etapowe. Można wyodrębnić następujące etapy:

1. Postępowanie pierwszego wyboru: poradnictwo dotyczące choroby – terapia behawioralna i trening pęcherza moczowego oraz modyfikacje żywieniowe;
2. **Postępowanie drugiego wyboru: farmakoterapia doustna – PPS** (polisiarczan pentozanu sodu), ewentualnie PPS w skojarzeniu z amitryptyliną i hydroksyzyną;
3. Postępowanie trzeciego wyboru: możliwość zastosowania duloksetyny lub gabapentyny, pregabaliny;
4. Postępowanie zabiegowe i wlewki dopęcherzowe: hydrodystensja terapeutyczna, koagulacja owrzodzenia Hunnera, neuromodulacja, toksyna botulinowa, wlewki dopęcherzowe chondroitynosiarczanu z kwasem hialuronowym, wlewki z lidokainy z heparyną;
5. Postępowanie chirurgiczne: cystektomia, ileocystoplastyka.

Monitorowanie leczenia powinno odbywać się raz na 3 miesiące. Jeśli podczas dwóch kolejnych wizyt zostałby stwierdzony brak poprawy lub pogorszenie symptomów choroby, powinno być zastosowane leczenie kolejnego stopnia.

Postępowanie pierwszego wyboru powinno być zarezerwowane tylko dla chorych z najłagodniejszym, początkowym stadiem IC. Początkowe etapy leczenia powinny obejmować leczenie doustne. Aktualnie w Polsce nie są dostępne leki doustne zarejestrowane we wskazaniu IC, co oznacza, że w ramach farmakoterapii doustnej leki stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi zgodnie z wytycznymi na zasadzie „*soft label*”.

2.9.2. Wytyczne kliniczne zagraniczne

Poniżej przedstawiono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2019 [11]).

Mocne rekomendacje

- Terapia powinna być ukierunkowana na podtyp i fenotyp schorzenia.
- Techniki behawioralne, fizyczne i psychologiczne powinny być proponowane niezależnie od leczenia doustnego lub inwazyjnego.
- Propozycja stosowania PPS doustnie.
- Podawanie amitryptyliny.
- Podawanie dopęcherzowo PPS przed bardziej inwazyjnym leczeniem; dotyczy monoterapii albo połączenia z doustnym PPS.
- Iniekcje toksyny botulinowej typu A z hydrodystensją (jeśli dopęcherzowe terapie nie przyniosły poprawy).
- Zabiegi operacyjne należy przeprowadzić wyłącznie w ostateczności; powinny być przeprowadzone tylko przez doświadczonych chirurgów posiadających wiedzę na temat BPS.
- Propozycja przezcewkowej resekcji (koagulację lub laser) zmian pęcherza moczowego; dotyczy BPS typu 3C.
- Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów w leczeniu długotrwałym.

Słabe rekomendacje

- Propozycja stosowania doustnego PPS i heparyny podawanej podskórnice; dotyczy pacjentów słabo reagujących na monoterapię PPS.
- Podanie dopęcherzowo lidokainy i wodorowęglanu sodu; terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Propozycja podania dopęcherzowo kwasu hialuronowego; terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Propozycja podania dopęcherzowo siarczanu chondroityny; terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Propozycja przeprowadzenia neuromodulacji; terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Propozycja porad dietetycznych.
- Propozycja podania dopęcherzowo heparyny; terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Nie należy stosować rozszerzania pęcherza jako terapii BPS.

Zalecenia z innych wytycznych zagranicznych przedstawiono w rozdziale 2.9.3 (str.24).

2.9.3. Podsumowanie wytycznych

Tabela 4 przedstawia podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczących leczenia IC/BPS. Oprócz opisanych już wcześniej wytycznych polskich oraz europejskich (EUA 2019), przedstawiono inne rekomendacje zagraniczne. Zdecydowana większość rekomendacji zaleca stosowanie PPS. W 9 wytycznych rekomendowane jest rozważenie PPS jako opcji terapeutycznej w ramach farmakoterapii doustnej. Według 1 rekomendacji (RCOG 2016) stosowanie PPS nie jest zalecane. W dwóch rekomendacjach (z lat 2012 i 2015) nie wymieniono PPS.

Tabela 4. Podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczące polisiarczanu pentozanu sodu.

Organizacja	Rekomendacja stosowania PPS (farmakoterapia doustna)	Komentarz
Zalecenia zespołu polskich ekspertów [10]	Tak	PPS jest rozważany jako jedna z opcji farmakoterapii doustnej stosowanej w drugiej linii leczenia.
Interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów [107]	TAK	PPS jako podstawowa farmakoterapia doustna tylko u chorych na IC, o średnim i silnym nasileniu objawów.
European Association of Urology (EAU) 2019 i 2020 [11, 114]	Tak	Mocna rekomendacja ("Strong recommendation"). PPS wskazano jako skuteczną terapię w BPS.
American Urological Association (AUA) 2014-5 [12,13]	Tak	PPS zalecane jako jedna z opcji farmakoterapii doustnej, w ramach II linii leczenia. Wskazano, że skuteczność PPS została oceniona w licznych badaniach o wysokiej jakości metodologicznej; rezultaty tych badań nie były jednoznaczne.
Japanese Urological Association (JUA) 2009 i rekomendacje dla wschodniej Azji 2016 [69,70, 71]	Tak	PPS jest zalecaną formą farmakoterapii doustnej.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2016 [72]	Nie	Wskazano, że doustne podawanie PPS nie jest skutecznym sposobem leczenia omawianego zespołu bólowego. Rekomendacja oparta na wynikach jednego badania RCT (Nickel 2015 [73])

Organizacja	Rekomendacja stosowania PPS (farmakoterapia doustna)	Komentarz
<i>Canadian Urological Association (CUA) 2016 [16]</i>	Tak	Wskazano, że przewidywane korzyści ze stosowania PPS nie będą znaczące u większości pacjentów.
<i>International consultation on Incontinence (ICIS, ICUD) 2016 [74]</i>	Tak	Wskazano na wysoką jakość badań klinicznych. Dowody naukowe sugerują skuteczność PPS u 1/3 pacjentów.
<i>International consultation on Incontinence (ICI-RS) 2016 [75, 76]</i>	Tak	Doustne stosowanie PPS zalecane jest u pacjentów bez zmian Hunnera.
<i>Spanish Urological Association consensus 2015 [77]</i>	Nie wymieniono	Opisano potencjalne opcje terapeutyczne (w tym PPS) bez wskazania rekomendacji.
Wytyczne austriackie 2012 [78]	Nie wymieniono	-
Wytyczne niemieckie 2019 [79]	Tak	Wskazano, że PPS jest możliwe do zastosowania.
<i>International Painful Bladder Foundation 2014 [80]</i>	Tak	Lek może być stosowany jako leczenie II linii, gdy inne leki doustne nie wykazały poprawy.

2.10. Status rejestracyjny i refundacyjny farmakoterapii doustnej w Polsce

Zalecenia zespołu polskich ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmięzszego zapalenia pęcherza, umiejscawiają polisiarczan pentozanu sodu w ramach farmakoterapii doustnej odpowiadającej II linii leczenia. Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są również amitryptylina oraz hydroksyzyna. Do farmakoterapii doustnej zaliczane są również leki przeciwbólowe, jednak ból w IC/BPS cechuje się słabą reakcją na typowe leczenie analgetyczne. W zakresie krótko działających opioidów – mogą być wskazane w przypadku okresowych zaostrzeń choroby, jednak przyjmowanie długo działających opioidów powinno mieć miejsce po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii [10].

Wobec powyższego jako podstawowe formy farmakoterapii doustnej przyjęto amitryptylinę oraz hydroksyzynę.

Amitryptylina

W Polsce amitryptylina jest dostępna jako produkt medyczny Amitriptylinum VP, w formie tabletek powlekanych, w prezentacjach 10 mg i 25 mg [95, 96, 97].

Produkt leczniczy Amitriptylinum VP jest wskazany do stosowania w następujących wskazaniach klinicznych [95, 96, 98]:

- w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych;
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych;
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (NBG) u dorosłych;
- w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych;
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie nefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe oraz wazopresynę i produkty powiązane. Niniejszy produkt leczniczy może przepisywać tylko lekarz dysponujący doświadczeniem w zakresie leczenia przetrwałej enurezy.

Wśród wskazań do stosowania amitryptyliny nie jest wymienione wprost wskazanie IC/BPS. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny u chorych na IC/BPS miałoby charakter zastosowania pozarejestracyjnego (*off-label*).

Tabela 5 (str. 27) przedstawia charakterystykę refundacyjną produktu leczniczego Amitriptylinum VP. Wśród wskazań do refundacji nie widnieje zapis o refundacji we wskazaniu IC/BPS [4].

Hydroksyzyna

Medycyna Praktyczna wymienia 28 leków zawierających hydroksyzynę podawaną w formie doustnej (syrop albo tabletki) i jeden preparat dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań [99].

Hydroksyzyna podawana doustnie jest wskazania do stosowania w następujących wskazaniach [100]:

- Leczenie lęku: objawowe leczenie lęku;
- Leczenie świądu: objawowe leczenie świądu;
- Jako lek uspokajający: w premedykacji i w okresie pooperacyjnym jako lek uspokajający.

Wśród wskazań do stosowania hydroksyzyny nie jest wymienione wprost wskazanie IC/BPS. Wobec powyższego stosowanie hydroksyzyny u chorych na IC/BPS miałyby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Aktualnie hydroksyzyna nie znajduje się na wykazie leków refundowanych [4, 99].

Tabela 5. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – amitriptylina.

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Amitriptylinu m VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	059099910489 14	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścienio we	11,17	3,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	neuralgia; ból neuropatyczny	30%	9,01
Amitriptylinu m VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	059099910489 14	2019-01-01	3 lata	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścienio we	11,17	3,09	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	bezpłatny do limitu	8,08
Amitriptylinu m VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	059099910490 10	2019-01-01 - dla kolumny M, 2019-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścienio we	6,62	1,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	neuralgia; ból neuropatyczny	30%	5,76
Amitriptylinu m VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	059099910490 10	2019-01-01	3 lata	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścienio we	6,62	1,23	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	bezpłatny do limitu	5,39

Tabela zawiera informacje z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

3. OPIS INTERWENCJI

3.1. Podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego elmiron

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego elmiron przez Europejską Agencję Leków (EMA) [5].

Tabela 6. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego elmiron

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	elmiron
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda. Białe nieprzezroczyste kapsułki, rozmiar 2 [5]
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka zawiera 100 mg polisiiarczanu pentozanu sodu. Wykaz substancji pomocniczych: Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171) [5]
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułki twarde są białe i nieprzezroczyste, są umieszczone w butelce z tworzywa sztucznego z zamknięciem chroniącym przed dziećmi lub w blisterach z tworzywa sztucznego/aluminium, zapakowanych w pudełko [5]
Rodzaj i zawartość opakowania*	Butelka – 2 prezentacje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ każde pudełko zawiera 90 kapsulek. ▪ każde pudełko zawiera 300 (3 butelki x 100) kapsulek. Blister – 1 prezentacja <ul style="list-style-type: none"> ▪ każde pudełko zawiera 90 (9x10) kapsulek [5,6]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	02 czerwca 2017 [5]
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1189/001 (butelka, 90 kapsulek) EU/1/17/1189/002 (blister, 90 (9x10) kapsulek) EU/1/17/1189/003 (butelka, 300 (3x100) kapsulek twarde) [5,6]
Zarejestrowane wskazania	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu [5].
Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Produkt leczniczy zarejestrowany w procedurze scentralizowanej [5,6]
Status refundacyjny w Polsce	Produkt leczniczy nie jest obecny na wykazie leków refundowanych [4]. Przed wnioskowaniem o objęcie refundacją produkt leczniczy elmiron nie był dostępny w Polsce. Refundacja mogła mieć miejsce w ramach importu docelowego [7,8].
Mechanizm działania	Hipotetyczny mechanizm działania polisiiarczanu pentozanu sodu obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza. Wiązanie

Informacje	Dane
	glikozaminoglikanów z błoną śluzową pęcherza zmniejsza przyleganie bakterii do wewnętrznej powierzchni pęcherza, wskutek czego następuje również zmniejszenie częstości zakażeń. Zakłada się, że rolę odgrywać może tutaj potencjalna funkcja barierowa polisarczanu pentozanu sodu zamiast uszkodzonej błony śluzowej nabłonka pęcherza moczowego oraz działanie przeciwzapalne polisarczanu pentozanu sodu [5].
Grupa terapeutyczna	Leki stosowane w urologii, inne leki stosowane w urologii [5]
Kod ATC	G04BX15 [5]
Dawkowanie	Osoby dorosłe: zalecana dawka polisarczanu pentozanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. Dzieci i młodzież: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności polisarczanu pentozanu sodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podania: Kapsułki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijając wodą [5].
Monitorowanie technologii/dodatkowe informacje	Reakcję na leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy przerwać. W razie wystąpienia działań niepożądanych lek należy odstawić do czasu ustąpienia objawów [5].
Czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną (bezterminowo/ ograniczony)	Reakcję na leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisarczanu pentozanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie [5].

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

W chwili rejestracji scentralizowanej (w Europie) polisarczan pentozanu sodu podawany doustnie był zatwierdzony pod nazwą elmiron w Kanadzie do początkowego i podtrzymującego leczenia śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) od kwietnia 1993 r., w Australii do leczenia IC od lutego 1994 r. oraz w Stanach Zjednoczonych w celu uzyskania ulgi bólu pęcherza lub dyskomfortu związanego z IC od września 1996 r [9].

3.1.1. Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i brzmi:

Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu [5].

3.1.2. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół bolesnego pęcherza moczowego jest rozpoznaniem z wykluczenia i lekarz przepisujący lek powinien wyeliminować inne choroby urologiczne, takie jak zakażenie układu moczowego lub rak pęcherza moczowego [5].

Polisarczan pentozanu sodu ma słabe działanie przeciwzkrzepowe. Pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi współistniejącej koagulopatii, bądź zwiększonym

ryzykiem krwawienia z innej przyczyny (z powodu leczenia innymi produktami leczniczymi wpływającymi na krzepnięcie krwi, takimi jak leki przeciwzakrzepowe, pochodne heparyny, leki trombolityczne lub przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych. Pacjentów z trombocytopenią wywołaną przez heparynę lub polisarczan pentozanu sodu w wywiadzie należy uważnie obserwować podczas leczenia polisarczanem pentozanu sodu [5].

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Leku elmiron nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Ze względu na dowody na udział wątroby i nerek w eliminacji polisarczanu pentozanu sodu, zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą mieć wpływ na farmakokinetykę polisarczanu pentozanu sodu. Pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy uważnie obserwować podczas leczenia polisarczanem pentozanu sodu [5].

U pacjentów stosujących polisarczan pentozanu sodu (PPS), w szczególności po jego długotrwałym stosowaniu, rzadko zgłaszano przypadki makulopatii barwnikowej. Objawy wzrokowe mogą obejmować trudności z czytaniem i wolne przystosowywanie się do oświetlenia o niewielkim lub zmniejszonym natężeniu. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale. W takich sytuacjach należy rozważyć przerwanie leczenia [5].

3.1.3. Wpływ na ciążę, płodność oraz laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania polisarczanu pentozanu sodu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość. Nie zaleca się stosowania produktu elmiron w okresie ciąży [5].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy polisarczan pentozanu sodu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. W związku z tym polisarczan pentozanu sodu nie należy stosować podczas karmienia piersią [5].

Płodność

Brak jest dostępnych informacji na temat potencjalnego wpływu polisarczanu pentozanu sodu na płodność [5].

3.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.

Ze względu na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisarczanu pentozanu sodu, leku elmiron nie wolno stosować u pacjentów z czynnymi krwawieniami. Menstruacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania leku [5].

3.1.5. Interakcje

W badaniu u zdrowych pacjentów nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych między terapeutycznymi dawkami warfaryny podawana w dawkach terapeutycznych i polisarczanem pentozanu sodu. Nie przeprowadzono dodatkowych badań dotyczących interakcji [5].

Z uwagi na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisiarczanu pentozanu sodu pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi heparyny, lekami trombolitycznymi lub przeciwplatekowymi, w tym kwasem acetylosalicylowym lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych w celu ewentualnej modyfikacji dawki [5].

3.2.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

W celu wyszukania rekomendacji dotyczących finansowania przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [81], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [82], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [83], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [84], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [85], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [86], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [87], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [88], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [89], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [90] oraz PHARMAC [91].

Tabela 7 przedstawia rekomendacje dotyczące refundacji polisiarczanu pentozanu sodu. Odnaleziono 5 rekomendacji, w tym 3 zagraniczne. Wszystkie rekomendacje dotyczące leczenia IC/BPS były pozytywne. Głównym argumentem za refundacją była skuteczność polisiarczanu pentozanu sodu wykazana w badaniach klinicznych. W rekomendacjach zagranicznych dodatkowo zwracano uwagę na potrzebę ustalenia kosztu polisiarczanu pentozanu sodu zapewniającego akceptowalne wyniki analiz ekonomicznych.

Tabela 7. Rekomendacje dotyczące refundacji polisiarczanu pentozanu sodu

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie				
Prezes AOTMiT [7]	Polska /2018	Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu: śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego	pozytywna	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne wyłącznie we wskazaniu śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (PBS).
		Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu pęcherz nadreaktywny	negatywna	Nie odnaleziono badań oraz wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w tym wskazaniu.
Rada Przejrzystości przy AOTMiT [8]	Polska /2018	Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego	pozytywna	Dowody naukowe wskazują na korzystne działanie Elmironu w PBS/IC i przynajmniej 4 towarzystwa międzynarodowe rekomendują Elmiron a HAS zarekomendował jego refundację. Także FDA zarejestrowało Elmiron w PBS/IC.
		Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu pęcherz nadreaktywny	negatywna	Brak jest dowodów działania substancji czynnej pentosan polysulfate sodium w zespole pęcherza nadreaktywnego.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje zagraniczne				
NICE [92]	Wielka Brytania /2019	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> - brak skutecznej opcji terapeutycznej w danym wskazaniu; - akceptowalne wyniki analizy ekonomicznej - refundacja jest rekomendowana pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • brak poprawy po zastosowaniu innych farmakoterapii doustnych; • PPS nie będzie stosowany w skojarzeniu z instylacją; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem instylacji nie zostało przerwane w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie; • PPS będzie stosowany w ramach opieki specjalistycznej; • wprowadzona zostanie umowa handlowa z wnioskodawcą (potencjalna umowa podziału ryzyka)
NHS [93]	Szkocja /2019	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	<p>Stosowanie PPS wiązało się ze znacznie większą liczbą pacjentów osiągających co najmniej umiarkowaną poprawę ogólnych objawów zespołu bólu pęcherza w porównaniu z placebo.</p> <p>Zalecane jest obniżenie kosztów leku (<i>Patient Access Scheme</i>; PAS) aby poprawić wyniki analizy ekonomicznej.</p>
HAS [94]	Francja /2018	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej.</p>

4. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

4.1.(P) Wybór populacji docelowej

Wybór populacji docelowej wynika bezpośrednio ze wskazania klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją. Populacją docelową dla raportu HTA są zatem **dorosli 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.** [5]

4.2.(I) Interwencja

Interwencją jest **polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę.** Wybór interwencji jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego *elmiron*, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją [5].

4.3.(C) Wybór komparatorów (alternatywnych technologii medycznych)

Wybór komparatorów do analiz HTA został przeprowadzony w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3] oraz opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Wymagania minimalne) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

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 [10, 11, 107].

Produkt leczniczy *elmiron* został zarejestrowany w Europie do leczenia IC/BPS w 2017 roku [5]. 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*). [4, 97, 98, 99, 100]

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.

W ramach spotkania eksperckiego, wybór komparatora rozumianego jako brak leczenia został zaakceptowany przez ekspertów (spotkanie w ramach prac nad *Interdyscyplinarnym konsensusem* [107], 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 [107]. W świetle stanowiska ekspertów, wybór braku leczenia aktywnego, jako komparatora, jest zatem w pełni uzasadniony.

4.4.(O) Wybór efektów zdrowotnych (punkty końcowe)

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta. Punkty te powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji klinicznych (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.

Terapia chorych na IC/BPS powinna być nakierowana na poprawę jakości życia chorego [10]. Poprawa jakości życia opiera się na kontrolowaniu objawów IC/BPS (opisanych w rozdziale dotyczącym obrazu klinicznego, rozdział 2.3, str. 11.) Terapia powinna zatem odnosić się przede wszystkim oceniona w zakresie następujących punktów końcowych:

- 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);
- ocena innych objawów związanych z narządami miednicy mniejszej;
- ocena jakości życia;
- ocena innych ewentualnych punktów końcowych zdefiniowanych w badaniach klinicznych.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizie zostaną poddane informacje o zdarzeniach i działaniach niepożądanych.

W zakresie wyboru efektów zdrowotnych na etapie analizy problemu decyzyjnego nie zostało wprowadzone jakiegokolwiek zwężenie do konkretnych narzędzi pomiaru (np. konkretnych kwestionariuszy oceny jakości życia lub kwestionariuszy oceny symptomów).

4.5.(S) Badania - rodzaj i jakość dowodów

Przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny dowodów naukowych. Przegląd zagwarantuje uwzględnienie dowodów naukowych o najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności (tj. skuteczności i bezpieczeństwa) eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang.

randomized clinical trial). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Ponadto uwzględnione zostaną opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego elmiron;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Uwzględnione zostaną publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych językach.

4.6. Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego

Tabela 8 przedstawia podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego (PICOS).

Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie kliniczne)	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
Interwencja	Polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę
Komparator	Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
Wyniki zdrowotne	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu
Typ badań	Bez zawężeń
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).

5. ZAKRES ANALIZ TWORZĄCYCH RAPORT HTA

5.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie porównanie efektywności klinicznej, tj. skuteczności i bezpieczeństwa, produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (BSC) 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.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT [2]. Przegląd systematyczny dostarczy wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również analiza efektywności praktycznej na podstawie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real world data*). Przeprowadzona zostanie również dodatkowa poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem 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 [3];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2];
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [27, 28].

5.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (BSC) 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.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy

użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uwzględniona zostanie kategoria kosztów bezpośrednich powiązanych z problemem zdrowotnym [3]. W przypadku, gdy istotna część wydatków ponoszona będzie przez pacjentów (świadczeniobiorców) zasadne będzie przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Dodatkowo, wskazane będzie przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, w sytuacji gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie prowadzić do zwiększenia produktywności [2].

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS (1) i bez uwzględnienia RSS (2).

Analiza ekonomiczna zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów (danych wejściowych do analizy ekonomicznej) zostanie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej. Przeprowadzona zostanie również probabilistyczna analiza wrażliwości, w ramach której oszacowane zostanie prawdopodobieństwo opłacalności produktu leczniczego elmiron (tj. prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie będzie wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności, aktualnie wynoszącej 147 024 zł [29]).

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem 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 [3];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2].

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego produktu leczniczego elmiron (polisarczan pentozanu sodu) 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.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego elmiron na wnioskowanych warunkach.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego elmiron w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak produktu leczniczego elmiron w wykazie leków refundowanych (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego). W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym elmiron będzie finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS (1) i bez uwzględnienia RSS (2).

5.4. Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z art. 25. 14 lit. c tiret 4 Ustawy o refundacji analizę racjonalizacyjną należy przeprowadzić w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji [1].

W analizie racjonalizacyjnej zostaną przedstawione rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

7. PIŚMIENNICTWO

1. 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.).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, ostatni dostęp 18.03.2020.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.
5. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu). Dostęp https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 18.03.2020.
6. Wykaz zarejestrowanych prezentacji produktu leczniczego elmiron. Dostęp https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/elmiron-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf, data dostępu 18.03.2020.
7. AOTMiT. Rekomendacja nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/REK/RP_28_2018_elmiron.pdf, data dostępu 18.02.2020.
8. AOIMiI. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/SRP/U_12_97_180326_stanowisko_29_Elmiron_imp_ort_docelowy.pdf, data dostępu 18.02.2020.
9. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. elmiron. EMA/287422/2017. Dostęp https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elmiron-epar-public-assessment-report_en.pdf, data dostępu 18.03.2020.
10. Gołąbek T, Przydacz M, Chłosta PL. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowego zapalenia pęcherza. Przegląd Urologiczny, Suplement 2019/3 (115); 1-8. Dostęp https://www.pturolog.org.pl/Image/files/PU%203%20Suplement%20-%20zalecenia%20-%20srodmiaszowe_zapalenie%20pecherza.pdf, ostatni dostęp 18.02.2020.
11. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Dostęp <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#9>, data dostępu 18.02.2020.
12. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. American Urological Association. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (2014). Dostęp [https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-\(ic/bps\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-(ic/bps)-guideline), ostatni dostęp 18.02.2020
13. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol. 2015 May;193(5):1545-53.
14. Tirlapur SA, Birch JV, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. BJOG 2016; 124:e46–e72. Wersja polskojęzyczna (Tirlapur 2016 by MP) dostępna na stronie <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/172051,zespol-bolesnego-pecherza-moczowego>, data dostępu 18.02.2020.
15. Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J, Hanno P, Fraser MO, Homma Y, Garrido G, Gomes MJ, Elneil S, van de Merwe JP, Lin ATL, Tomoe H. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. NeuroUrol Urodyn. 2017 Apr;36(4):984-1008.

16. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J*. 2016 May-Jun;10(5-6):E136-E155. Epub 2016 May 12.
17. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1390-4.
18. Rothrock NE, Lutgendorf SK and Kreder KJ. Coping strategies in patients with interstitial cystitis: relationships with quality of life and depression. *J Urol* 2003; 169: 233.
19. Clemens JQ, Brown SO and Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/ control study. *J Urol* 2008; 180: 1378.
20. Nickel JC, Christopher KP, John F et al. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2009; 181: 2555.
21. Berry SH, Hayes RD, Suttrop M et al: Healthrelated quality of life impact of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and other symptomatic disorders. *J Urol* 2009; 181: 90.
22. 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: 394.
23. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ et al: Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case- control study. *Urology* 2007; 70: 543.
24. Tincello DG and Walker AC: Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 91.
25. Nickel JC, Tripp D, Teal V et al: Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177: 1832.
26. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2019). Dostęp https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/26/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_30.06.2019.pdf, data dostępu 23.03.2020.
27. 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.
28. 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).
29. AOTMiT. KOMUNIKAT W SPRAWIE OBOWIĄZUJĄCEJ WYSOKOŚCI PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf, data dostępu 20.03.2020
30. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*. 1995 Dec;154(6):2035-7; discussion 2037-8.
31. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, McKinlay JB; Boston Area Community Health (BACH) Investigators. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*. 2008 Jan;101(1):45-51. Epub 2007 Sep 13.
32. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):540-4. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.132. Epub 2011 Jun 16.
33. Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol*. 2011 Feb;29(1):103-8. doi: 10.1007/s00345-010-0536-4. Epub 2010 Mar 26.
34. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):98-102; discussion 102.
35. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1390-4.
36. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):549-52.

37. Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical Phenotyping Does Not Differentiate Hunner Lesion Subtype of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Relook at the Role of Cystoscopy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun;295(6):1341-1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2. Epub 2017 Apr 8. Review.
38. Ibrahim IA, Diokno AC, Killinger KA, Carrico DJ, Peters KM. Prevalence of self-reported interstitial cystitis (IC) and interstitial-cystitis-like symptoms among adult women in the community. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(2):489-95. Epub 2007 Mar 13.
39. Inoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. *N eurourol Urodyn*. 2009;28(3):214-8. doi: 10.1002/nau.20638.
40. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):634-7.
41. Lee MH, Lin AT, Kuo HC, Chen YF. Clinical Characteristic Picture and Impact of Symptoms on Quality of Life of Interstitial Cystitis Patients in Taiwan. *Low Urin Tract Symptoms*. 2014 Jan;6(1):20-5. doi: 10.1111/luts.12013. Epub 2013 Mar 14.
42. Lee MH, Chang KM, Tsai WC. Morbidity rate and medical utilization in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2018 Jul;29(7):1045-1050. doi: 10.1007/s00192-018-3574-x. Epub 2018 Mar 12.
43. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):139-43.
44. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A; Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study Group. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):581-3.
45. Lifford KL, Curhan GC. Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology*. 2009 Mar;73(3):494-8. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.053. Epub 2009 Jan 1.
46. Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM, Hall SA, Eggers PW, Kusek JW, McKinlay JB. Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):599-606. doi: 10.1016/j.juro.2008.04.009. Epub 2008 Jun 12.
47. Loving S, Thomsen T, Jaszczak P, Nordling J. Female chronic pelvic pain is highly prevalent in Denmark. A cross-sectional population-based study with randomly selected participants. *Scand J Pain*. 2014 Apr 1;5(2):93-101. doi: 10.1016/j.sjpain.2013.12.002.
48. Mazeaud C, Rigaud J, Levesque A, Madec FX, Le Clerc QC, Wack M, Le Normand L, Riant T, Perrouin-Verbe MA. Stratification of Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome According to the Anatomical Bladder Capacity. *Urology*. 2019 Jan;123:87-92. doi: 10.1016/j.urology.2018.07.046. Epub 2018 Aug 28.
49. Morales-Solchaga G, Zubiaur-Libano C, Peri-Cusí L, Adot-Zurbano JM, Arlandis-Guzmán S, Franco-de Castro A, Castillejo C; Grupo de Investigación de Resultados en Salud en Urología Funcional y Urodinámica (Grupo IFU). Bladder pain syndrome: Prevalence and routine clinical practice in women attending functional urology and urodynamics units in Spain. *Actas Urol Esp*. 2019 Mar;43(2):62-70. doi: 10.1016/j.acuro.2018.06.004. Epub 2018 Sep 24. English, Spanish.
50. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology*. 2005 Nov;66(5):935-40.
51. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1975;64(2):75-7.
52. Rais-Bahrami S, Friedlander JJ, Herati AS, Sadek MA, Ruzimovsky M, Moldwin RM. Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU Int*. 2012 May;109(9):1356-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10481.x. Epub 2011 Aug 24.
53. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2231-4.
54. Song Y, Zhang W, Xu B, Hao L, Song J. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(1):22-5. doi: 10.1002/nau.20513.
55. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):141-5. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.088. Epub 2012 Nov 16.

56. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):803-8; discussion 809. Epub 2006 Aug 30.
57. Davis NF, Gnanappiragasam S, Thornhill JA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public. *Transl Androl Urol.* 2015 Oct;4(5):506-11. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.08. Review.
58. Fall M, Nordling J, Cervigni M, Dinis Oliveira P, Fariello J, Hanno P, Kåbjörn-Gustafsson C, Logadottir Y, Meijlink J, Mishra N, Moldwin R, Nasta L, Quaghebeur J, Ratner V, Sairanen J, Taneja R, Tomoe H, Ueda T, Wennevik G, Whitmore K, Wyndaele JJ, Zaitcev A. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol.* 2020 Feb 28:1-8. doi: 10.1080/21681805.2020.1730948. [Epub ahead of print]
59. Lukban JC, Parkin JV, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review. *Pain Med.* 2001 Mar;2(1):60-71.
60. Parsons JK, Kurth K, Sant GR. Epidemiologic issues in interstitial cystitis. *Urology.* 2007 Apr;69(4 Suppl):5-8.
61. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Butticiè S, Noventa M, Gizzo S, Valenti G, Rapisarda AMC, La Rosa VL, Magno C, Triolo O, Dandolu V. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;295(6):1341-1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2. Epub 2017 Apr 8. Review.
62. Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. [Chronic pelvic pain: epidemiology and economic impact]. *Prog Urol.* 2010 Nov;20(12):872-85. doi: 10.1016/j.purol.2010.08.004. Epub 2010 Sep 29. Review. French.
63. Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Sep;36(3):421-43. doi: 10.1016/j.ogc.2009.08.002. Review.
64. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol.* 2019 Jun;26 Suppl 1:26-34. doi: 10.1111/iju.13971. Review.
65. Hakimi Z, Houbiers J, Pedersini R, Vietri J. The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. *Urology.* 2017 Jan;99:84-91.
66. Tung A, Hepp Z, Bansal A, Devine EB. Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Apr;23(4):474-482.
67. Wu EQ, Birnbaum H, Mareva M, Parece A, Huang Z, Mallett D, Taitel H. Interstitial Cystitis: Cost, treatment and comorbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(1):55-65.
68. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology.* 2008 May;71(5):776-80; discussion 780-1.
69. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2009;16(1):4-16.
70. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol.* 2009;16(7):597-615.
71. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol.* 2016 Jul;23(7):542-9..
72. Tirlapur SA, Birch JV, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. *BJOG* 2016; 124:e46–e72. Wersja polskojęzyczna. Dostęp <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/172051,zespol-bolesnego-pecherza-moczowego>, data dostępu 26.03.2020.
73. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2015;193:857–62.
74. Hanno P, Cervigni M, Dinis P et al. Bladder Pain Syndrome. In Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds, *Bladder Pain Syndrome Incontinence*, 6th edn. Tokyo: International Consultation on Incontinence, 2016: 2203–2302. Dostęp https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf, data dostępu 26.03.2020.
75. Khullar V, Chermansky C, Tarcan T, Rahnama'i MS, Digesu A, Sahai A, Veit-Rubin N, Dmochowski R. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 1: ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn.* 2019 Dec;38 Suppl 5:S66-S70.

76. Khullar V, Digesu GA, Veit-Rubin N, Sahai A, Rahnama'i MS, Tarcan T, Chermansky C, Dmochowski R. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 2:ICI-RS 2018. *NeuroUrol Urodyn*. 2019 Dec;38 Suppl 5:S71-S81..
77. Esteban M, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Prieto L, Salinas J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of bladder pain syndrome. Spanish Urological Association consensus document. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2015;39(8): 465–72..
78. Petrovic Z. Leitlinien Beckenschmerzsyndrom. *J Urol Urogynäkol*. 2012;19(4):15–21.
79. Bschleipfer T, Doggweiler R, Schultz-Lampel D, de Jong J, Gonsior A, Hensen J, Heßdörfer E, Kaftan BT, Kuhn A, Kunzendorf U, Lampel A, Landmesser A, Loch A, Moormann O, Müller B, Neuhaus J, Reich A, Roth R, Schumacher S, Stratmeyer R, Vahlensieck W, Wördehoff A, Münder-Hensen B. [Diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC/PBS) : S2k guideline of the German Society of Urology]. *Urologe A*. 2019 Nov;58(11):1313-1323. Review. German. Erratum in: *Urologe A*. 2019 Dec;58(12):1498. PubMed PMID: 31659368..
80. International Painful Bladder Foundation. INTERSTITIAL CYSTITIS / BLADDER PAIN SYNDROME. Dostęp <https://www.painful-bladder.org/pdf/IPBF%20Publ%2004%20UK.pdf>, data dostępu 26.03.2020.
81. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>, data dostępu 26.03.2020.
82. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>, data dostępu 26.03.2020.
83. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>, data dostępu 26.03.2020.
84. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>, data dostępu 26.03.2020.
85. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, data dostępu 26.03.2020.
86. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>, data dostępu 26.03.2020.
87. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>, data dostępu 26.03.2020.
88. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>, data dostępu 26.03.2020.
89. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>, data dostępu 26.03.2020.
90. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>, data dostępu 26.03.2020.
91. PHARMAC : Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) decisions. Dostęp online <https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/forms/exceptional-circumstances/nppa-decisions/>, data dostępu 26.03.2020
92. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. Technology appraisal guidance [TA610]Published date: 13 November 2019. Dostęp online <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 26.03.2020
93. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pentosan polysulfate sodium 100mg hard capsules (Elmiron®). SMC2194. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4886/pentosan-elmiron-final-october-2019-for-website.pdf>, data dostępu 26.03.2020.
94. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. ELMIRON 100 mg, gélule . Avis, 31 janvier 2018. Dostęp online https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16342_ELMIRON_PIC_INS_Avis3_CT16342.pdf, data dostępu 26.03.2020.
95. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Amitriptylinum VP, 10 mg, tabletki powlekane. Dostęp online http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amitriptylinum_VP_tabl_powl_10mg.pdf, data dostępu 26.03.2020.
96. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Amitriptylinum VP, 25 mg, tabletki powlekane. Dostęp online http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amitriptylinum_VP_tabl_powl_25mg.pdf, data dostępu 26.03.2020.
97. Medycyna Praktyczna. Preparaty zawierające: Amitriptylina. Dostęp online <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=86>, data dostępu 26.03.2020.
98. Medycyna Praktyczna. Opis substancji: Amitriptylina. Dostęp online <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=74>, data dostępu 26.03.2020
99. Medycyna Praktyczna. Preparaty zawierające: Hydroksyzyna. Dostęp online <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=379>, data dostępu 26.03.2020.

100. Medycyna Praktyczna. Opis substancji: Hydroksyzyna. Dostęp online <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=367>, data dostępu 26.03.2020.
101. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 1997;50:39-43. Dostęp online [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00110-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00110-6), data dostępu 26.03.2020.
102. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 66: 707.
103. Pape J, Falconi G, De Mattos Lourenco TR, Doumouchtsis SK, Betschart C. Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *Int Urogynecol J*. 2019 Nov;30(11):1795-1805.
104. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int*. 2018 Nov;122(5):729-743.
105. O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J: The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49: 58.
106. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera – analiza wpływu na budżet. Kraków, wrzesień 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
107. 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.
108. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. Dostęp online <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>, data dostępu 22.06.2020.
109. National Institute for Clinical Excellence. NICE citizens council report ultra orphan drugs. London: NICE; 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf_NBK401721.pdf,
110. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>, data dostępu 22.06.2020.,
111. Schuller Y., Hollak C.E.M. & Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 10, 92 (2015).
112. Richter T., Janoudi G., Amegatse W. et al. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet J Rare Dis* 13, 15 (2018).
113. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008;53(1):60-67.
114. EAU Guidelines. Chronic Pelvic Pain. 2020. Dostęp online <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5>, data dostępu 22.06.2020.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Fenotypy bólu miednicy według klasyfikacji UPOINT.	12
Tabela 2. IC/BPS: Klasyfikacja ESSIC w oparciu o zmiany stwierdzone w cystoskopii z hydrodystensją i biopsji ściany pęcherza moczowego	14
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu). ..	18
Tabela 4. Podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczące polisiarczanu pentozanu sodu.....	24
Tabela 5. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – amitryptylina.....	27
Tabela 6. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego elmiron	28
Tabela 7. Rekomendacje dotyczące refundacji polisiarczanu pentozanu sodu.....	31
Tabela 8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS	35

9. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego	21
---	-----------