

Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktu leczniczego
Elmiron® w odpowiedzi na uwagi
AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4231.32.2021.OZ.3

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2021

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu lekowego istotne jest uwzględnienie nowej treści programu w przedłożonych analizach. Ponadto, proszę o uwzględnienie aktualnych danych dotyczących ustawowej wysokości progu opłacalności.

ODPOWIEDŹ INAR:

W celu oceny zmian zapisów programu lekowego, porównano zapisy następujących wersji programów lekowych:

- uzgodniony program lekowy, tj. program lekowy stanowiący załącznik do pisma Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację projektu przedmiotowego programu lekowego (pismo znak: PLR.4500.1231.2020.17.RBO);
- wnioskowany program lekowy, tj. program lekowy załączony do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron (zapisy zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego, w rozdziale 6.1, na stronach 38-42; analiza problemu decyzyjnego stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron).

Tabela 1 przedstawia zestawienie zmian zapisów pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz wnioskowanego programu lekowego. Zidentyfikowano dwie zmiany w zapisach, jednak zmiany te nie wpływają na charakterystykę populacji kwalifikującej się do programu lekowego ani na przebieg terapii. Wobec powyższego zidentyfikowane zmiany nie pociągają za sobą konieczności korekty ani aktualizacji analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.

Tabela 1. Zestawienie zmian zapisów pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz wnioskowanego programu lekowego.

Zapis w uzgodnionym programie lekowym	Zapis we wnioskowanym programie lekowym	Ocena wpływu różnicy w zapisach na konieczność aktualizacji analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron
[REDACTED]	[REDACTED]	Różnica w zapisach nie wymaga korekty analiz
[REDACTED]	[REDACTED]	Różnica w zapisach nie wymaga korekty analiz

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie cen progowych przy uwzględnieniu obowiązującego progu opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY. Wyniki analizy progowej przedstawiono dla analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości.

Tabela 2. Wyniki analizy progowej dla analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego elmiron, przy przyjęciu nowego progu opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY.

Wariant analizy	Wartość parametru w deterministycznej analizie wrażliwości	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Analiza podstawowa	-	████████
Skuteczność	Minimum	████████
Skuteczność	Maksimum	████████
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie	█	████████
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie	█	████████
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie	██	████████
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie	██	████████
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej – BSC vs PPS	██	████████
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej – BSC vs PPS	██	████████
Przerwanie leczenie	Minimum	████████
Przerwanie leczenie	Maksimum	████████
Stopa dyskontowa - koszty	0	████████
Stopa dyskontowa – wyniki zdrowotne	0	████████
Stopa dyskontowa – wyniki zdrowotne	0,05	████████
Stopa dyskontowa – koszty i wyniki zdrowotne	0	████████
Horyzont	4 lata	████████
Horyzont	10 lat	████████
Przerwanie leczenia	Wariant dodatkowy	████████
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Wariant dodatkowy	████████

Dodatkowo na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości oszacowano, że prawdopodobieństwo, iż wnioskowana technologia jest opłacalna przy progu opłacalności 155 514 wynosi 99,6%.

Wszystkie obliczenia przedstawione powyżej przeprowadzono w modelu (plik excel: „Elmiron_AE_BIA_Model_2021-07-16”) załączonym do niniejszego dokumentu (Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3).

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3

UWAGA AOTMiT:

„Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych i klinicznych było nieaktualne na dzień złożenia wniosku. W analizie pominięto wytyczne ACOG 2020 oraz Zorginstituut Nederland z 2020 r. i NCPE z 2019 r”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Należy podkreślić, iż w Analizie Problemu Decyzyjnego dołączonej przez Wnioskodawcę do dossier refundacyjnego przedstawiono najważniejsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia IC/BPS aktualne na dzień złożenia wniosku (wytyczne polskie, europejskie: *European Association of Urology* 2019 i 2020, amerykańskie: *American Urological Association (AUA)* 2014-5, japońskie: *Japanese Urological Association (JUA)* 2009 i rekomendacje dla wschodniej Azji 2016, brytyjskie: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)* 2016, kanadyjskie: *Canadian Urological Association (CUA)* 2016, międzynarodowe: *International consultation on Incontinence (ICIS, ICUD)* 2016, *International consultation on Incontinence (ICI-RS)* 2016, *International Painful Bladder Foundation* 2014, hiszpańskie: *Spanish Urological Association consensus* 2015, austriackie oraz niemieckie).

Na prośbę analityków Agencji zaktualizowano wyszukiwanie rekomendacji klinicznych o wytyczne *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2020. Na stronie ACOG zidentyfikowano jedynie wytyczne z 2020 r. ogólnie odnoszące się do przewlekłego bólu miednicy (ang. *chronic pelvic pain*) [10]. W niniejszych wytycznych nie zidentyfikowano zaleceń odnośnie leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego.

Poniżej zaprezentowano uzupełnienie w zakresie wytycznych refundacyjnych NCPE z 2019 r. oraz *Zorginstituut Nederland* z 2020 r.

Tabela 3. Rekomendacje dotyczące refundacji polisiarczanu pentozanu sodu

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
NCPE [11]	Irlandia/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.	Negatywna (z powodu ceny)	Pełny raport HTA nie jest wymagany. NCPE nie rekomenduje stosowania leku PPS we wnioskowanej cenie.
<i>Zorginstituut Nederland</i> [12]	Holandia/2020	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 (dotyczy ubezpieczonych pacjentów, lista 1B, lista 2)	Pozytywna	Biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby pacjentów i pozytywny wpływ leku Elmiron na jakość życia wykazano dodatkową korzyść kliniczną. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo stwierdzono poprawę w ocenie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta podczas terapii lekiem Elmiron. Produkt leczniczy Elmiron nie posiada zamiennika.

Ad. I.1 ciąg dalszy

UWAGA AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas, jaki upłynął pomiędzy datą ostatniego wyszukiwania (lipiec 2020 r.; data złożenia wniosku 1 listopada 2020 r.)

a datę weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów. W ramach wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji zidentyfikowano dodatkowy przegląd systematyczny Imamura 2020”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [2]: „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych”. Analitycy Agencji podkreślili, iż przeгляд systematyczny badań był aktualny na dzień złożenia wniosku.

Jednakże ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone 1.07.2020 r. (data złożenia wniosku: 1.11.2020 r.). W związku z powyższym, na prośbę AOTMiT, autorzy raportu zaktualizowali strategię wyszukiwania, tak aby analizy były jak najbardziej aktualne.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (MK, JJ), w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej (GS). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach aktualizacji przeprowadzono w dniu 7 lipca 2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono artykuły umieszczone w bazach obejmujące brakujący okres (tj. od 1.07.2020 r. do 7.07.2021 r.).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania obejmującej, zarówno bazy medyczne (*MEDLINE* przez *PubMed*, *EMBASE*; *Cochrane Library*), jak i przeglądy rejestrów klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*).

➤ **Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla produktu leczniczego Elmiron:**

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Pubmed*, *Embase*, *The Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>	<i>The Cochrane Library</i>
1	elmiron	935	2178	18
2	„pentosan polysulfate” [Mesh/exp/Mesh]	746	2178	67
3	Polyester, Pentosan Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosan OR Pentosane Sulfuric Polyester OR Polyester, Pentosane Sulfuric OR Sulfuric Polyester, Pentosane OR Xylan Sulfate OR Sulfate, Xylan OR Polypentose Sulfate OR Sulfate, Polypentose OR Polysulfated Xylan OR Xylan, Polysulfated OR Fibrocid OR Hemoclar OR HOE-BAY-946 OR HOE BAY 946 OR HOE-BAY 946 OR BAY-946 OR BAY 946 OR HOE-946 OR HOE 946 OR Xylan SP54 OR SP54, Xylan OR Pentosan Polysulphate Sodium OR Polysulphate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulphate OR Pentosan Polysulfate Sodium OR Polysulfate Sodium, Pentosan OR Sodium, Pentosan Polysulfate OR PZ-68 OR PZ 68 OR PZ68 OR SP-54 OR SP 54 OR SP54 OR Tavan SP 54 OR SP 54, Tavan OR Pentosan Polysulfate OR Polysulfate, Pentosan	1220	2404	2557
4	#1 OR #2 OR #3	1226	2404	2560
5	bladder pain syndrome	4909	1717	529
6	“interstitial cystitis” [Mesh /exp/Mesh]	2303	5833	548
7	Cystitides, Interstitial OR Interstitial Cystitides OR Painful Bladder Syndrome OR Bladder Pain Syndrome OR Bladder	5042	2799	633

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	Pain Syndromes OR Pain Syndrome, Bladder OR Cystitis, Chronic Interstitial OR Chronic Interstitial Cystitides OR Cystitides, Chronic Interstitial OR Interstitial Cystitides, Chronic OR Chronic Interstitial Cystitis OR Interstitial Cystitis, Chronic			
8	#5 OR #6 OR #7	5042	6551	836
9	#4 AND #8	202	625	73
10	PubMed: From 2020/7/1 to 2021/7/7 Cochrane: from Jul 2020 to Jul 2021 Embase: from 2020 - current	17	58	5

Data wyszukiwania: 07.07.2021 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	elmiron OR pentosan sulfuric poliester OR pentosan polysulfate	10

Data wyszukiwania: 07.07.2021 r.

Tabela. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu*

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

Data wyszukiwania: 07.07.2021 r.

▪ **Wynik wyszukiwania: analiza główna**

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji tj. dwa przeglądy systematyczne: *Imamura 2020* [4] oraz *Di 2021* [5].

Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA dotyczący zastosowanego wyszukiwania (tj. wyszukiwanie obejmujące jedynie brakujący okres) przedstawiono w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 1.1).

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne (*Imamura 2020*, *Di 2021*) zostały opisane w analogiczny sposób jak inne włączone do AKL przeglądy systematyczne. Charakterystykę w/w przeglądów zamieszczono w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 1.2).

W ramach Analizy Klinicznej (AKL):

Ad. II.1

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy

porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC (ang. best supportive care), które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia można zastosować: amitryptylinę, hydroksyzynę i farmakoterapię dopęcherzową. Biorąc pod uwagę, iż powyższe technologie mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce, nawet jeśli stosowane są we wskazaniu off-label, należy uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii. W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analizy HTA opierają się 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 **warunkach rzeczywistej opieki 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**. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na porównania wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [2, 3].

Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, **które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce**, co zostało przedstawione w APD Wnioskodawcy.

Polskie wytyczne kliniczne [17] wskazują, że **leczenie II linii** zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmieższowego zapalenia pęcherza obejmuje: fizykalną terapię manualną, farmakoterapię doustną, opierającą się na amitryptylinie, hydroksyzynie lub **polisiarczanie pentošanu sodu** oraz farmakoterapię dopęcherzową. 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 etapie analizy powyższych wytycznych przyjęcie jako komparatora farmakoterapii dopęcherzowej jest niezasadne. Zaleca się bowiem aby farmakoterapię dopęcherzową stosować w przypadku braku poprawy (**kolejny etap leczenia**) po zastosowaniu terapii zachowawczych i farmakoterapii doustnej.

Natomiast wskazane w wytycznych amitryptylina oraz hydroksyzyna **nie są obecnie refundowane oraz zarejestrowane** w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera.

Obecnie **wyłącznie polisiarczanie pentošanu sodu** jest jedynym zarejestrowanym preparatem we wskazaniu „zespół bolesnego pęcherza charakteryzujący się glomerulacjami lub wrzodem Hunnera u dorosłych z nasileniem bólu od umiarkowanego do poważnego”.

Należy ponadto podkreślić, iż w **ramach spotkania eksperckiego**, wybór komparatora rozumianego jako **brak leczenia** został zaakceptowany przez ekspertów (spotkanie w ramach prac nad *Interdyscyplinarnym konsensusem* [18]). W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu* Polscy eksperci kliniczni uznali, że polisiarczanie

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. Ekspertci wskazali, że aktualnie w ramach farmakoterapii doustnej, brak jest leków zarejestrowanych w leczeniu IC/BPS [18]. W świetle **stanowiska ekspertów**, wybór **braku leczenia aktywnego**, jako komparatora, jest zatem w **pełni uzasadniony**.

A zatem wybór w AKL Wnioskodawcy jako komparatora najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC, ang. *best supportive care*), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego, wydaje się być jak najbardziej zasadny oraz wystarczający do oceny efektywności klinicznej leku.

Ad. II.2

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono informacji o przeprowadzeniu analizy jakości badań retrospektywnych: Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Analitycy Agencji słusznie stwierdzili, iż badania *Sand 2008* [6], *Nickel 2008a* [7], *Nickel 2008b* [8] oraz *Nickel 2009* [9] to badania retrospektywne. Jednakże badania te stanowią analizy retrospektywne do opublikowanego wcześniej wielośrodowego, randomizowanego badania klinicznego, typu *double-blind*, do którego włączono 380 pacjentów z IC/BPS leczonych polisiarczanem pentozanu sodu w dawce 300 mg/dzień, polisiarczanem pentozanu sodu w dawce 600 mg/dzień oraz polisiarczanu pentozanu sodu w dawce 900 mg/dzień. Powyższe badania uwzględniały podgrupę pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu sodu w dawce 300 mg/dzień (N=128). W związku z powyższym autorzy AKL odstąpili od przeprowadzenia oceny wiarygodności badania *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009*. Ocena wiarygodności powinna zostać przeprowadzona jedynie dla badania RCT, jednakże badanie to zostało wyłączone z analizy z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do przeglądu.

W ramach analizy ekonomicznej:

Ad. III.1

UWAGA AOTMiT:

„Analiza podstawowa zawiera nieprawidłowe zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Przyjęty względny wzrost odsetka pacjentów w kolejnych cyklach leczenia z odpowiedzią na leczenie nie jest zgodny z zapisami programu lekowego. W analizie przyjęto, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wzrasta do 60 miesięcy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem PPS (pentozanu wielosiarczan sodowy). Tymczasem kryteria wyłączenia z programu lekowego obejmują brak poprawy po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Tym samym zgodnie z treścią programu pacjenci, którzy nie uzyskają odpowiedzi na leczenie po 6 mies. nie będą mogli kontynuować leczenia, a więc przyjęcie trendu wzrostowego dla odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie po okresie 6 mies. jest niezasadne.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet uwzględniono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym elmiron oraz prawdopodobieństwo kontynuacji terapii.

Prawdą jest, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wzrasta w kolejnych okresach. Dane te oparto na wynikach z publikacji *Hanno et al 1997* i wynikach metaanalizy. Publikacja *Hanno et al. 1997* przedstawia wyniki prospektywnego badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS w realnej praktyce klinicznej. Według danych z publikacji *Hanno et al 1997* odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie rzeczywiście wzrasta. Oczywiście uwzględnienie samych tylko danych dotyczących odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie byłoby niezgodny z zapisami wnioskowanego programu lekowego, według którego zapisów leczenie powinno zostać zakończone, jeśli u pacjenta stwierdzono brak poprawy. Właśnie z powodu tej niezgodności danych z publikacji *Hanno et al 1997* z zapisami wnioskowanego programu lekowego w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym elmiron po 6 miesiącach terapii oraz prawdopodobieństwo kontynuacji terapii w dalszych miesiącach terapii.

Dane z publikacji *Hanno et al 1997* dotyczą jedynie okresu 0-6 miesięcy terapii. Dla 6. miesiąca terapii uwzględniono (w oparciu o wyniki analizy klinicznej) odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Przyjęcie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie jako kryterium zakończenia terapii w 6. miesiącu jest opisane w tekście analizy oraz zobrazowane przez Tabelę 6 (str. 22) w tekście analizy ekonomicznej. W Tabeli 6. odsetek pacjentów leczonych w miesiącach 3-6 oszacowano na poziomie 88% (z czego u 53% punktów procentowych nie została uzyskana odpowiedź na leczenie), natomiast odsetek pacjentów leczonych po 6. miesiącu spada znacząco do poziomu 35,0%, a spadek ten wynika właśnie z uwzględnienia kryterium zakończenia terapii w przypadku braku skuteczności po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

W związku z powyższymi wyjaśnieniami należy jeszcze raz zaznaczyć, że odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego nie jest obliczany jedynie w oparciu o dane z publikacji *Hanno et al 1997* (przedstawiającej względny wzrost odsetka pacjentów w kolejnych cyklach leczenia). Wobec powyższego nie jest zasadne stwierdzenie, że dane przyjęte w modelu są niezgodne z zapisami wnioskowanego projektu lekowego.

Ad. III.2

UWAGA AOTMiT:

„Analiza podstawowa zawiera błędne zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W wersji papierowej analizy ekonomicznej wykryto niespójność w zakresie danych wejściowych dotyczących rocznych ilości wizyt pacjentów w poradni urologicznej (2 wizyty zamiast 4) (str. 28 AE Wnioskodawcy). Proszę o skorygowanie powyższych danych”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z zapisami programu lekowego wizyty kontrolne i monitorowanie leczenia u specjalisty urologa powinny odbywać się co [REDAKTORSKIE] (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania), czyli na jeden rok [REDAKTORSKIE]. Liczba wizyt na poziomie [REDAKTORSKIE] w skali roku została zaimplementowana w modelu (arkusza kalkulacyjnym). W tekście analizy (plik tekstowy) omyłkowo znajduje się zapis o [REDAKTORSKIE] w skali roku, przy czym kalkulacja kosztu liczona jest z uwzględnieniem [REDAKTORSKIE] (str. 28 AE Wnioskodawcy). Analogiczny błąd wystąpił na stronie 37, gdzie w miejsce zapisu „PPS: [REDAKTORSKIE] wizyty/rok” powinien być zapis „PPS: [REDAKTORSKIE] wizyty/rok”.

Poprawną wartością jest liczba [REDAKTORSKIE] wizyt w skali roku i taka wartość powinna występować w tekście analizy.

Teksty analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet z naniesionymi poprawkami redaktorskimi (pliki word: „Elmiron_AE_2020-09-03_popr(2021-07-16)” oraz „Elmiron_BIA_2020-09-03_popr(2021-07-16)”) zostały załączone do niniejszego dokumentu (*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3*). W analizach z naniesionymi poprawkami redaktorskimi poprawiono również opis danych dotyczących skuteczności.

Ad. III.3

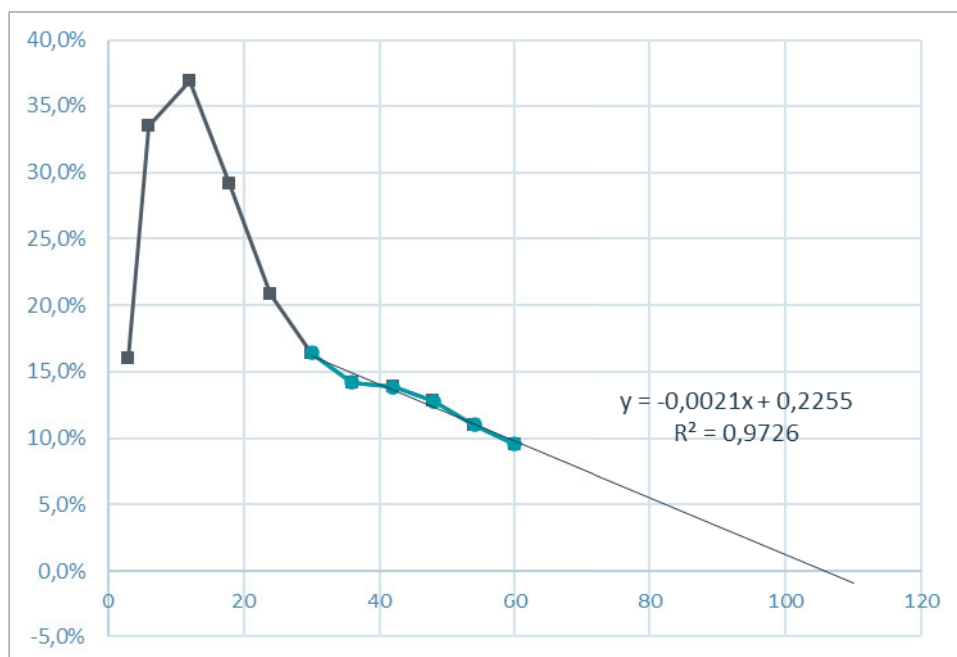
UWAGA AOTMiT:

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie kosztów użyteczności pominięto ważne parametry odnoszące się do horyzontu modelu. Analiza wrażliwości powinna uwzględniać dłuższy horyzont czasowy niż przyjęty w analizie podstawowej uwzględniający zakończenie terapii przez wszystkich pacjentów, a także powinna uwzględniać scenariusz, w którym zakończenie terapii przez pacjentów modelowane jest na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy (ekstrapolacja wyników na dłuższy okres obserwacji).

Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w analizie, istnieje konieczność przetestowania wariantów uwzględniających inne źródła użyteczności, chociażby dla chorób zbliżonych obrazem klinicznym do analizowanej. Jednocześnie, z uwagi na fakt, iż założenia analizy wpływu na budżet oparte są na założeniach analizy ekonomicznej, niezbędne jest przeprowadzenie stosownych oszacowań również w ramach analizy wpływu na budżet.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W celu wyznaczenia długości horyzontu czasowego wykonano ekstrapolację danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie. Na podstawie wizualnej oceny wykresu uznano, że trend liniowy dopasowany do danych od 30 tygodnia będzie stanowić dobrą ekstrapolację wyników w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji badania klinicznego. Wszystkie obliczenia przedstawione powyżej przeprowadzono w modelu (plik excel: „Elmiron_AE_BIA_Model_2021-07-16”) załączonym do niniejszego dokumentu (Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3).



Na podstawie powyższego wykresu przyjęto, że odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wyniesie 0% w horyzoncie 10-ciu lat. Tabela 6 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla horyzontu 10-letniego. W wyznaczeniu progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego elmiron uwzględniono próg opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY. Dodatkowy wariant analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem 10-letniego

horyzontu czasowego, wskazuje na opłacalność stosowania produktu leczniczego elmiron (ICER jest mniejszy od progu opłacalności, wynoszącego 55 514 zł/QALY).

Tabela 6. Wyniki wariantu analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem 10-letniego horyzontu czasowego.

Wynik	Elmiron	Brak leczenia	Elmiron vs Brak leczenia	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Koszty bezpośrednie	██████	██████	45 742 zł	
Koszt Elmiron	██████	██████	██████	
Koszt stanów zdrowia	██████	██████	██████	
Koszt oceny efektów leczenia	██████	██████	██████	
Koszty pośrednie	██████	██████	-6 586 zł	
Koszt całkowity	██████	██████	39 155 zł	
QALY	1,154	0,759	0,395	
ICER (perspektywa NFZ)			115 751 zł	██████
ICER (perspektywa społeczna)			99 084 zł	██████

W odniesieniu do uwag dotyczących użyteczności, należy zwrócić uwagę, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane dla analizowanej jednostki chorobowej, w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych w oparciu o dane zapożyczone z badań dla innych problemów zdrowotnych skutkowałoby znaczącym wzrostem niepewności odnośnie wyników końcowych analizy ekonomicznej. Przeprowadzanie obliczeń, nawet w ramach analizy wrażliwości, bazujących na niewiarygodnych danych wejściowych, nie dostarczyłoby wiarygodnych wyników. Jednakże w związku z prośbą o przeprowadzenie obliczeń bazujących na użytecznościach innych niż przyjęte w podstawowej analizie ekonomicznej, poniżej przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu użyteczności z publikacji *Cervigni 2017* [21]. W publikacji przedstawiono użyteczności w populacji chorych na IC/BPS jednak użyteczności nie odpowiadały stanom zdrowia wyróżnionym w niniejszej analizie ekonomicznej. W publikacji *Cervigni 2017* wyznaczono użyteczności (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D; podano wartości *EQ-5D Index*) na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek). Podano następujące użyteczności: 0,25 jako średnia wartość wyjściowa oraz 0,65 po 3 miesiącach terapii. W modelu wartość 0,25 można przyjąć jako użyteczność dla stanu odpowiadającego brakowi odpowiedzi na leczenie, natomiast wartość 0,65 można w modelu przyjąć dla stanu odpowiadającego odpowiedzi na leczenie. Należy jednak zaznaczyć, że w publikacji *Cervigni 2017* wartość 0,65 jest średnią wartością użyteczności po 3 miesiącach terapii i w sytuacji, gdy nie u wszystkich pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie, wartość 0,65 nie odpowiada zatem stanowi odpowiedzi na leczenie. Tabela 7 przedstawia wyniki wariantu analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem użyteczności z publikacji *Cervigni 2017*. W wyznaczeniu progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego elmiron uwzględniono próg opłacalności na poziomie 155 514 zł/QALY. Dodatkowy wariant analizy ekonomicznej, z przyjęciem użyteczności z publikacji *Cervigni 2017*, wskazuje na opłacalność stosowania produktu leczniczego elmiron (ICER jest mniejszy od progu opłacalności, wynoszącego 155 514 zł/QALY).

Tabela 7. Wyniki wariantu analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem użyteczności z publikacji *Cervigni 2017*.

Wynik	Elmiron	Brak leczenia	Elmiron vs Brak leczenia	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Koszty bezpośrednie	██████	██████	41 738 zł	

Wynik	Elmiron	Brak leczenia	Elmiron vs Brak leczenia	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron
Koszt Elmiron	██████	██████	██████	
Koszt stanów zdrowia	██████	██████	██████	
Koszt oceny efektów leczenia	██████	██████	██████	
Koszty pośrednie	██████	██████	-5 743 zł	
Koszt całkowity	██████	██████	35 995 zł	
QALY	1,529	1,168	0,361	
ICER (perspektywa NFZ)			115 762 zł	██████
ICER (perspektywa społeczna)			99 833 zł	██████

Odnośnie do uwagi wskazującej, że analiza ekonomiczna powinna uwzględniać scenariusz, w którym zakończenie terapii przez pacjentów modelowane jest na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy (ekstrapolacja wyników na dłuższy okres obserwacji), należy zaznaczyć, że okresy obserwacji w badaniach klinicznych stanowiących podstawę analizy klinicznej wynosiły 3 lub 6 miesięcy. Autorzy analizy ekonomicznej uznali, że ekstrapolowanie wyników w oparciu o dane z okresów 3 i 6 miesięcznych nie jest możliwe, gdyż dane z tak krótkich okresów nie dostarczyły jakichkolwiek przesłanek do wyznaczenia możliwych trendów wyników w horyzoncie wykraczającym poza okres 3 lub 6 miesięcy. Wobec braku takich danych w badaniach klinicznych stanowiących podstawę analizy klinicznej w modelu uwzględniono dane z innych badań, nierandomizowanych.

W ramach analizy wpływu na budżet:

Ad. IV.1

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).”

ODPOWIEDŹ INAR:

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 [24]. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w analizie wpływu na budżet (Tabela 1, str. 16. dokumentu tekstowego dotyczącego analizy wpływu na budżet). Oszacowanie oparto na oszacowaniach wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów [18].

Szacunki wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów wskazały, że w Polsce na klasyczną postać IC (ang. *interstitial cystitis*) może chorować maksymalnie 3 800 pacjentów. Zatem liczba 3 800 stanowi potencjalnie maksymalną liczbę pacjentów, u których można byłoby zastosować produkt leczniczy elmiron. Jednak zespół ekspertów zaznaczył, że rozpoznaną chorobę może mieć w Polsce około 742 osoby [18].

W analizie problemu decyzyjnego opisano, że rozpoznanie choroby jest bardzo utrudnione, a pomiędzy wystąpieniem objawów IC i rozpoznaniem, skutkującym wdrożeniem leczenia, upływa się średnio od 3 do 10 lat. Nie jest zasadne, aby przyjąć, że po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego elmiron, zwiększyłby się

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3

odsetek osób z rozpoznaniem, wobec powyższego można przyjąć, że realna maksymalna liczba pacjentów, u których można byłoby zastosować produkt leczniczy elmiron kształtuje się na poziomie 742 chorych.

Dokument zawierający oszacowanie przedstawione przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów załączono do niniejszego dokumentu (*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3*).

Ad. IV.2

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Liczebność populacji docelowej w analizie przyjęto na podstawie opinii eksperckich, które nie zostały załączone do wniosku. Stąd brak jest możliwości ich weryfikacji.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w analizie wpływu na budżet (Tabela 1, str. 16. dokumentu tekstowego dotyczącego analizy wpływu na budżet). Oszacowanie oparto na oszacowaniach wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów [18]. Dokument zawierający oszacowanie przedstawione przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów załączono do niniejszego dokumentu (*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3*).

Ad. IV.3

UWAGA AOTMiT:

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, pomimo iż Elmiron jest dostępny w ramach importu docelowego.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Tabela 8 przedstawia oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy jest stosowany.

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: *śródmieższowe 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 *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego* wyniosła 8 [20]. Nie są dostępne aktualniejsze dane dotyczące liczby pacjentów, dla których sprowadzono oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego.

Oszacowanie liczby pacjentów można przeprowadzić w oparciu o liczbę opakowań produktu leczniczego elmiron sprowadzonego w ramach importu docelowego; dane te udostępnił wnioskodawca. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

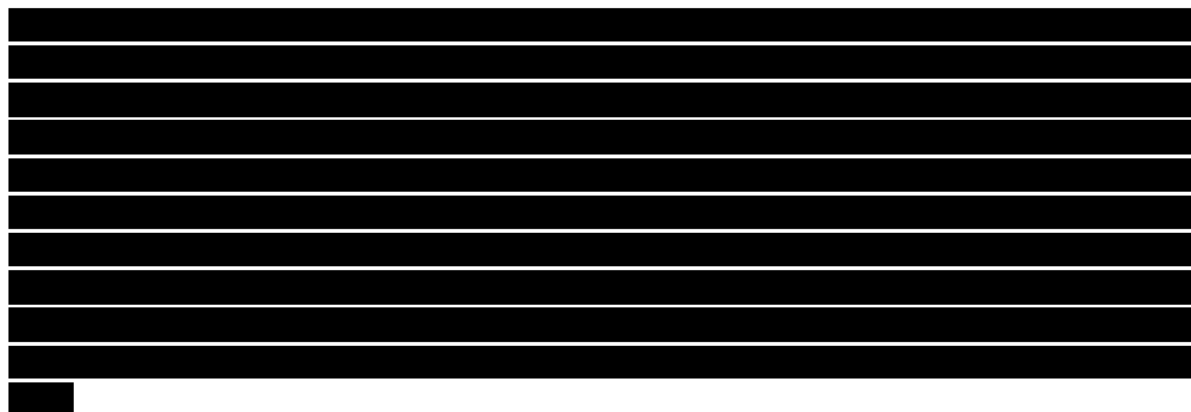


Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Dane przedstawiające liczbę pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których sprowadzono oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego						
Liczba pacjentów ¹	Lata 2016-2017: 8 pacjentów		Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Oszacowanie liczebności w oparciu o liczbę opakowań produktu leczniczego elmiron sprowadzonego w ramach importu docelowego						
Liczba opakowań produktu leczniczego elmiron, opakowanie jednostkowe: 100 mg, 100 kapsułek ²	■	■	■	■	■	■
Oszacowana liczba pacjentów ⁴	■	■	■	■	■ ■ ■	■ ■ ■

¹ W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia [20].

² Dane udostępnione przez wnioskodawcę.

³ Dane za okres od stycznia do kwietnia 2021.

⁴ Obliczone jako: liczba opakowań × 100 mg × 100 kapsułek / (365 dni × 3 kapsułki × 100 mg). W obliczeniach przyjęto zalecaną dawkę produktu leczniczego elmiron wynoszącą 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę [19].

⁵ Dane za 2020 [redacted]

Ad. IV.4

UWAGA AOTMiT:

„Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: AWB nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zasadnym jest przedstawienie takiego wariantu.”

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przegląd danych epidemiologicznych oraz oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. W ramach przeglądu danych epidemiologicznych 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. Nie było zatem możliwe przeprowadzenie oszacowań w oparciu o odnalezione dane z piśmiennictwa. Wobec powyższego w analizie wpływu na budżet przyjęto oszacowania wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów [18]. Oszacowania zespołu ekspertów bazowały na danych epidemiologicznych, co oznacza, że obliczenia dotyczące wydatków ponoszonych przez płatnika zostały przeprowadzone w oparciu o dane epidemiologiczne.

Dokument zawierający oszacowanie przedstawione przez zespół ekspertów załączono do niniejszego dokumentu (*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3*).

W ramach analizy racjonalizacyjnej:

Ad. V.1

UWAGA AOTMiT:

„Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Do wniosku refundacyjnego nie załączono arkusza kalkulacyjnego analizy racjonalizacyjnej.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Do niniejszego dokumentu (*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3*) został załączony dokument elektroniczny (arkusz kalkulacyjny: „Elmiron_AR_2020-09-03”) umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania przedstawione w analizie racjonalizacyjnej, jak również umożliwiający przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.

W ramach wskazania źródeł danych:

Ad. VI.1

UWAGA AOTMiT:

„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizach wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, które nie zostały dołączone do analiz. Niezbędne jest dostarczenie dokumentu: 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 śródmięzszowym 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.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3

Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe, zasadnym jest również dołączenie opinii eksperckich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Do niniejszego dokumentu (Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3) został załączony dokument „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. Medical Guidelines (www.medicalguidelines.pl), Grudzień 2020, ISSN 2300-813X, str. 1-12.” [18]

Dane osobowe ekspertów znajdują się w rzeczonym dokumencie.

Uwaga dodatkowa:

„Jednocześnie zwracam się z prośbą o rozszerzenie analizy heterogeniczności badań o badanie Nickel 2015. Proszę o szersze wyjaśnienie przyczyn braku włączenia badania do analizy głównej.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Próba kliniczna *Nickel 2015* [13] nie została uwzględniona w analizie głównej ze względu na znaczne różnice we włączonej do badania populacji pacjentów w porównaniu do populacji pacjentów włączonych do badań: *Mulholland 1990* [14], *Parsons 1993* [15] oraz *Sant 2003* [15]. Do badania *Nickel 2015* włączono bowiem pacjentów z łagodniejszymi objawami choroby, bez zastosowania kryteriów odciążenia dla bólu lub parcia naglącego, bez określenia stanu zaostrzenia, bez kryterium przyjęcia na podstawie wyników cystoskopii oraz bez wykluczenia stanów powszechnie związanych z BPS, takich jak choroba jelita drażliwego, depresja lub choroba dysfunkcji dna miednicy. Ponadto, potencjalne włączenie do badania chorych poddanych wcześniej terapii z zastosowaniem PPS mogło obejmować przypadkowo wybranych pacjentów, którzy nie reagowali na poprzednie leczenie z zastosowaniem PPS lub potencjalnie nie odpowiadali na leczenie w oparciu fenotyp choroby. Ponadto do badania *Nickel 2015* włączano szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Elmiron, Charakterystyka pacjentów włączonych do pracy *Nickel 2015* była szersza niż wskazanie rejestracyjne dla leku Elmiron, ponieważ nie objęto kryteriami włączenia obecności glomerulacji lub obecności wrzodów Hunnera. Ponadto do próby klinicznej *Nickel 2015* włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również (zamierzone lub nie) leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC.

Niemniej jednak, pomimo różnic w populacjach pomiędzy badaniem *Nickel 2015* a badaniami *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* autorzy AKL zdecydowali o przeprowadzeniu analizy wrażliwości uwzględniającej wyniki badania *Nickel 2015*. Analiza wrażliwości z włączeniem badania *Nickel 2015* została przedstawiona w AKL Wnioskodawcy w załączniku w rozdziale 11.7.2.2.

Wnioskowanie z niniejszej analizy wrażliwości (uwzględniającej badanie *Nickel 2015*) pozostaje takie same jak w przypadku analizy głównej. Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA, ból w ocenie pacjenta, parcie na mocz). Podczas gdy dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Uwaga dodatkowa:

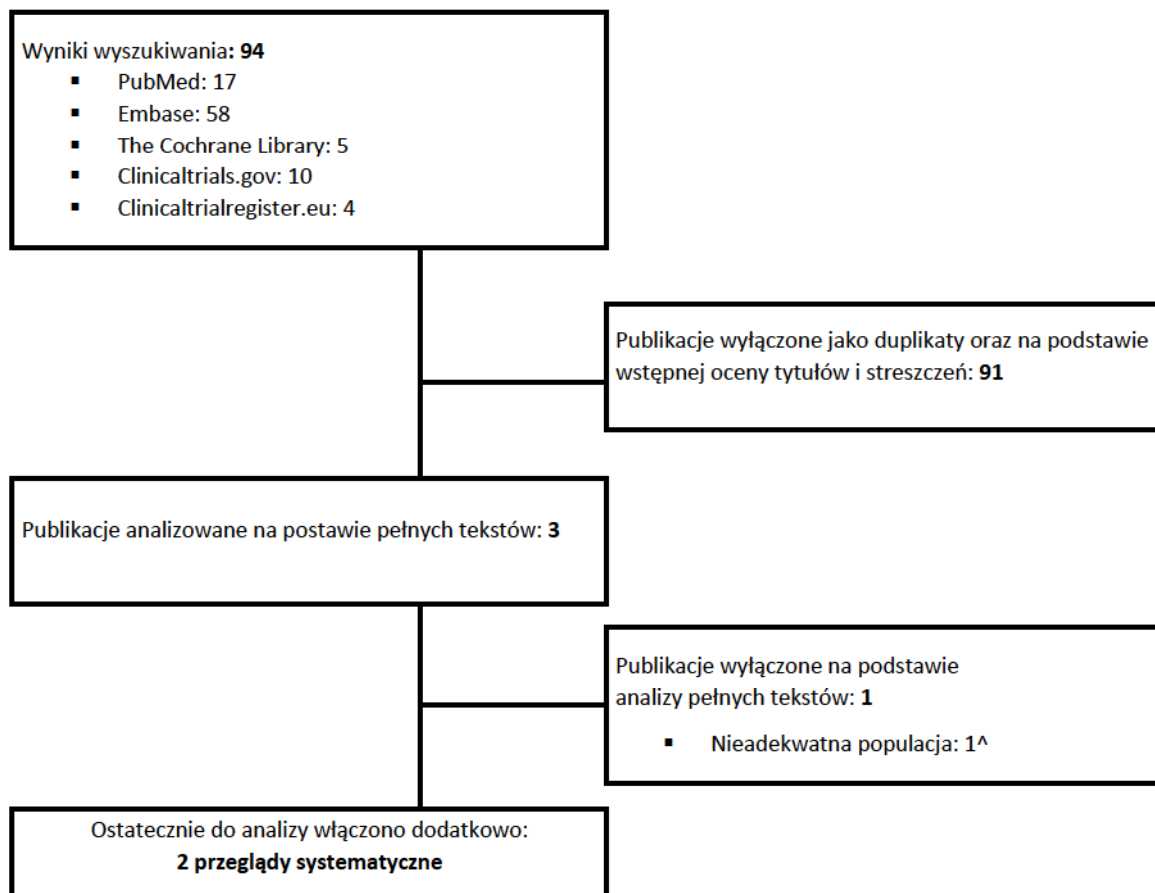
„Ponadto biorąc pod uwagę różnice w okresie obserwacji w badaniach Parsons 1993, Sant 2003, Mulholland 1990, proszę o szerszą dyskusję wpływu różnic w okresie obserwacji w badaniach na wyniki metaanalizy.”

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w dwóch analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące. Natomiast w badaniu *Sant 2003* okres leczenia był dłuższy i wynosił 6 miesięcy. Przeprowadzenie statystycznej agregacji danych dla trzech badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Sant 2003* było możliwe wyłącznie dla jednego punktu końcowego, a mianowicie dla uzyskania ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*). Uzyskany w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia był istotny statystycznie na korzyść PPS w porównaniu do BSC i wyniósł 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48). Należy podkreślić, iż odsetki pacjentów, u których uzyskano co najmniej umiarkowaną poprawę były zbliżone bez względu na długość trwania obserwacji. Po 3 miesiącach leczenia częstość występowania co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta wynosiła odpowiednio 28% i 32% w grupie PPS oraz 13% i 16% w grupie BSC (badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*). Obliczone ilorazy szans z pojedynczych badań wynosiły 2,69 (95% CI: 1,00; 7,25) oraz 2,48 (95% CI: 1,13; 5,45), a zatem uzyskane wyniki znajdowały się na pograniczu istotności statystycznej ($p=0,050$) lub były istotne statystycznie ($p=0,024$). Podobnie w badaniu *Sant 2003* po 6 miesiącach leczenia częstość występowania co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta wynosiła 28% w grupie leczonej PPS oraz 13% w grupie otrzymującej BSC. Jednakże w badaniu *Sant 2003* nie otrzymano istotnego statystycznie wyniku z powodu niskiej liczebności pacjentów włączonych do poszczególnych ramion terapeutycznych (N=29 w grupie PPS, N=31 w grupie BSC).

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący dotatkowe wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



[^]Publikacje wyłączone:

1. Tseng Ch-S et al. The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial. J Formos Med Assoc. 2020 Aug;119(8):1314-1319. doi: 10.1016/j.jfma.2019.11.007. Epub 2019 Dec 5.

1.2. Analiza kliniczna – uzupełnienie

W poniższej tabeli przedstawiono opis przeglądów *Imamura 2020* i *Di 2021*.

Tabela 9. Podsumowanie metodyki oraz wyników przeglądów systematycznych: *Imamura 2020* [4] oraz *Di 2021* [5]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Imamura 2020 [4]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IA</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w celu oceny efektów interwencji w leczeniu chorych z objawami BPS (ang. <i>bladder pain syndrome</i>, zespół bolesnego pęcherza moczowego)</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>Cochrane Incontinence Specialised Register</i> zawierający badania zidentyfikowane w bazie <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library), MEDLINE, MEDLINE In-Process, MEDLINE Epub Ahead of Print, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)</i>, przeszukano również czasopisma i materiały konferencyjne oraz referencje odpowiednich artykułów</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z BPS/IC</p> <p>Interwencja: Wszystkie rodzaje interwencji włączając leczenie zachowawcze, farmakologiczne oraz chirurgiczne. Ze względu na dużą liczbę porównywanych interwencji, autorzy przeglądu <i>Imamura 2020</i> skupili się na 3 interwencjach: lekach przeciwdepresyjnych, polisiarczanie pentozanu sodu oraz zastosowaniu blokady nerwowo-mięśniowej</p> <p>Komparator: Placebo, brak leczenia, inne interwencje</p> <p>Metodyka: Badania RCT oraz quasi-RCT prowadzone w schemacie grup równoległych lub typu <i>cross-over</i></p> <p>Punkty końcowe: Wyleczenie lub poprawa, ocena nasilenia bólu w skali VAS, częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia, nokturia, skala ICSI, skala ICPI, jakość życia, funkcjonalna pojemność pęcherza, zdarzenia niepożądane</p>	<p>Włączone badania: Ogółem do przeglądu włączono 81 badań uwzględniających 4674 pacjentów. 65 badań zostało włączonych do analizy ilościowej, natomiast 57 badań - do metaanalizy sieciowej. W odniesieniu do PPS włączono 6 badań: <i>Bade 1997, Davis 2008, Mulholland 1990, Nickel 2015, Sant 2003</i> oraz <i>Sairanen 2005</i>. Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono badania <i>Mulholland 1990, Nickel 2015</i> (analiza wrażliwości) oraz <i>Sant 2003</i>. Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Badania <i>Bade 1997</i> oraz <i>Davis 2008</i> zostały wyłączone raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (badanie <i>Bade 1997</i>: PPS podawany dopęcherzowo, badanie <i>Davis 2008</i>: początkowo PPS podawany dopęcherzowo przez 6 tygodni + PPS podawany doustnie w dawce 200 mg/dwa razy dziennie podczas 18 tygodni).</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż leczenie z zastosowaniem PPS nie wpływa istotnie na wyleczenie/poprawę leczenia (OR=0,14, 95% CrI: 0,40; 3,35), zmniejszenie nasilenia bólu (MD=0,42, 95% CrI: -1,04; 1,91), częstotliwość oddawania moczu (MD=-0,37, 95% CrI: -5,00; 3,44) oraz nokturie (MD=-1,20, 95% CrI: -3,62; 1,28). Ponadto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż terapia PPS nie wpływa istotnie na redukcję objawów w skali ICSI (MD=1,18, 95% CrI: -1,10; 3,45) oraz wskaźnik ICPI (MD=2,66 (95% CrI: -0,16; 5,59). Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były raportowane z badań <i>Davis 2008, Mulholland 1990, Nickel 2015</i> oraz <i>Sant 2003</i>. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>Mulholland 1990</i> była niska, najczęściej odnotowywano ból głowy (PPS=1, BSC=2). W badaniu <i>Nickel 2015</i> najczęściej odnotowanymi AEs były: ból pęcherza, nudności oraz ból głowy. Autorzy</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 11 maj 2018 r.-5 czerwiec 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Wysoka</p>		<p>badania <i>Sant 2003</i> nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie PPS oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. Dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa zaczerpniętych z badania <i>Sant 2003</i>.</p> <p>Wnioski: Prezentowane w przeglądzie wyniki z zakresu bezpieczeństwa (badanie <i>Mulholland 1990, Nickel 2015</i>) są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.</p>
<p>Di [5]</p> <p>Podtyp badania w AOTMiT: IA</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa farmakoterapii stosowanej w leczeniu IC/BPS (ang. <i>interstitial cystitis/bladder pain syndrome, śródmięzszowe zapalenie pęcherza moczowego/zespół bolesnego pęcherza moczowego</i>) na podstawie dowodów z badań randomizowanych w oparciu o porównanie pośrednie i bezpośrednie</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Bazy danych <i>PubMed, the Cochrane library, EMBASE</i> oraz inne źródła obejmujące artykuły anglojęzyczne. Przeszukano bibliografię włączonych badań</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowanym IC/BPS lub opornym IC/BPS</p> <p>Interwencje: W ramionach interwencji w porównaniu sieciowym uwzględniono wszystkie terapie farmakologiczne. W wyszukiwaniu słów kluczowych terapii farmakologicznych uwzględniono leki z następujących grup: antydepresanty, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5I), inhibitory TNFα, inhibitory czynnika wzrostu nerwów, toksyny, aktywatory inozytolu-50-fosfatazy 1 (SHIP1) zawierające SH2, glikozaminoglikany (GAG), immunoregulatory, kwas hialuronowy, inhibitory uwalniania acetylocholin, środki znieczulające, środki heparynopodobne (PPS)</p> <p>Komparator: Placebo lub inne powiązane terapie farmakologiczne kwalifikujące się do porównania sieciowego</p>	<p>Włączone badania: Ogółem do metaanalizy włączono łącznie 23 badania, w odniesieniu do PPS włączono 3 badania: <i>Davis 2008, Sairanen 2005</i> oraz <i>Nickel 2015</i>.</p> <p>Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono badanie <i>Nickel 2015</i> (analiza wrażliwości). Pozostałe badania zostały wyłączone z przeglądu Wnioskodawcy. Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Natomiast badanie <i>Davis 2008</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (początkowo PPS podawany doustnie przez 6 tygodni + PPS podawany doustnie w dawce 200 mg/dwa razy dziennie podczas 18 tygodni).</p> <p>Wyniki: Uzyskano następujące wyniki w odniesieniu do PPS: W skali ICSI w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej między grupami (MD=-2,0, 95% CI: -5,9; 2). Na podstawie rankingowania interwencji metodą SUCRA w skali ICSI (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>) interwencje przedstawiały się następująco: cyklosporyna A > amitryptylina > certolizumab pegol > polisiarczan pentozanu sodu > kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny > toksyna botulinowa A > placebo > siarczan chondroityny > kwas hialuronowy. W ocenie wskaźnika ICPI w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej między grupami (MD=-2,0, 95% CI: -6,3; 2,3). W ocenie 24-godzinnej częstości oddawania moczu w przypadku porównania PPS z PL również nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej między grupami (MD=0,68,</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Od sierpnia 2003 do czerwca 2020 roku</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Metodyka: Prospektywne badania RCT, oceniające farmakoterapię stosowaną w leczeniu IC/BPS z czasem trwania nie mniej niż 4 tygodnie. Do przeglądu nie włączano danych niedostępnych, badań obserwacyjnych, komentarzy, artykułów przeglądowych. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz duplikatów.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny skuteczności (skala ICSI, skala ICPI, 24-godzinna częstość oddawania moczu, ocena nasilenia bólu w skali VAS, ocena nasilenia bólu w skali Likerta), drugorzędowe punkty końcowe: zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane ogółem, wkraplanie dopęcherzowe, inne), objawy ze strony przewodu pokarmowego, ból głowy, ból, objawy ze strony układu moczowego.</p>	<p>95% CI: -3,0; 4,4). Hierarchia w zmniejszeniu częstości oddawania moczu przedstawiała się następująco: cyklosporyna A > toksyna botulinowa A > Bacillus Calmette-Guérin > placebo > siarczan chondroityny > polisarczan pentozanu sodu > tanezumab. W ocenie nasilenia bólu w skali VAS w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami (MD=0,044, 95% CI: -1,8; 1,9). Natomiast na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej uzyskano istotną poprawę w ocenie nasilenia bólu w skali VAS w przypadku grupy leczonej cyklosporyną A w porównaniu do PPS (MD=3,09, 95% CI: 0,13; 6,07). W ocenie nasilenia bólu w skali Likerta również nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami pomiędzy grupą PPS a PL (MD=0,015, 95% CI: -2,8; 2,8).</p> <p>Częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych sklasyfikowano w następujący sposób: polisarczan pentozanu sodu > placebo > siarczan chondroityny. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu w zakresie od największego do najmniejszego przedstawiała się w następujący sposób: Bacillus Calmette-Guérin > polisarczan pentozanu sodu > placebo > AQX1125 > fulranumab. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu moczowego w zakresie od największego do najmniejszego: toksyna botulinowa A > polisarczan pentozanu sodu > placebo > siarczan chondroityny.</p> <p>Wnioski: Brak możliwości odniesienia wyników przeglądu systematycznego <i>Di 2021</i> do danych przedstawionych w raporcie Wnioskodawcy (inne badania uwzględnione w analizie głównej).</p>

Tabela 10. Skala AMSTAR 2 (Imamura 2020 [4] oraz Di 2021 [5])

Domeny	Imamura 2020	Di 2021
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE

Domeny	Imamura 2020	Di 2021
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	TAK	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	TAK	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	WYSOKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne

1.3. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 202a 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. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Imamura M., Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, Brazzelli M. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 30;7(7):CD013325. doi: 10.1002/14651858.CD013325.pub2.
5. Di H-P, Luo D-Y, Jin X, Zhao W-Y, Li H, Wang K-J. Efficacy and safety comparison of pharmacotherapies for interstitial cystitis and bladder pain syndrome: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021 May;32(5):1129-1141. doi: 10.1007/s00192-020-04659-w. Epub 2021 Feb 27.
6. Sand PK, Kaufman DM, Evans RJ, Zhang HF, Alan Fisher DL, Nickel JC. Association between response to pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis and patient questionnaire-based treatment satisfaction. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(8):2259-2264. doi:10.1185/03007990802240727.
7. Nickel JC, Parsons CL, Forrest J, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Sex Med.* 2008;5(2):394-399. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00686.x [Nickel 2008a].
8. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology.* 2008;71(1):57-61. doi:10.1016/j.urology.2007.09.013 [Nickel 2008b].
9. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2009;181(6):2555-2561. doi:10.1016/j.juro.2009.02.030.
10. ACOG Practice bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 218. Chronic Pelvic Pain. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/03/chronic-pelvic-pain>, data dostępu 14.07.2021.
11. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE, Ireland). <http://www.ncpe.ie/drugs/pentosan-polysulfate-sodium-pps-elmiron/>, data dostępu: 14.07.2021 r.
12. Zorginstituut Nederland. GVS assessment of pentosan polysulfate sodium (Elmiron®). <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2020/04/28/gvs-assessment-of-pentosan-polysulfate-sodium-elmiron>, data dostępu: 14.07.2021.
13. Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E., Forrest, J. B., Hu, P., Friedman, A. J. and Baseman, A. S. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2015. 193(3):857-62.
14. Mulholland, S. G., Hanno, P., Parsons, C. L., Sant, G. R. and Staskin, D. R. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology.* 1990. 35(6):552-8.
15. Parsons, C. L., Benson, G., Childs, S. J., Hanno, P., Sant, G. R. and Webster, G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan polysulfate. *J Urol.* 1993. 150(3):845-8.
16. Sant, G. R., Probert, K. J., Hanno, P. M., Burks, D., Culkin, D., Diokno, A. C., Hardy, C., Landis, J. R., Mayer, R., Madigan, R., Messing, E. M., Peters, K., Theoharides, T. C., Warren, J., Wein, A. J., Steers, W., Kusek, J. W. and Nyberg, L. M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2003. 170(3):810-5.
17. 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. https://www.pturolog.org.pl/Image/files/PU%203%20Suplement%20-%20zalecenia%20-%20srodmiazszowe_zapalenie%20pecherza.pdf, ostatni dostęp 9.07.2021.
18. 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 środmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce. *Medical Guidelines* (www.medicalguidelines.pl), Grudzień 2020, ISSN 2300-813X, str. 1-12.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Elmiron® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3

19. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 15 lipca 2021 r.
20. 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 15.07.2021
21. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2017 Apr;36(4):1178-1186.

Załączniki do niniejszego Uzupełnienia:

Zmodyfikowane treści analiz stanowiących załączniki do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.

1. Elmiron_AE_2020-09-03_popr(2021-07-16)
2. Elmiron_BIA_2020-09-03_popr(2021-07-16)
3. Elmiron_AE_BIA_Model_2021-07-16
4. Elmiron_AR_2020-09-03

Publikacje/wytyczne

5. Chłosta_2020-rekomendacje
6. Imamura 2020
7. Zorginstituut Nederland 2020 Elmiron
8. Di 2021
9. ACOG 2020