



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego  
z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe  
zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.32.2021

Data ukończenia: 13 sierpnia 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Norameda UAB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Norameda UAB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Norameda UAB.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette-Guerin
<b>BPS</b>	zespół bolesnego pęcherza (ang. <i>painful bladder syndrome</i> )
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>BSUG</b>	British Society of Urogynaecology
<b>BTXA</b>	toksyna botulinowa typu A
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GRA</b>	skala ogólnej poprawy w ocenie pacjenta (ang. <i>Global Response Assessment</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICSI</b>	IC Symptom Index (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
<b>ICUD</b>	International Consultation on Urological Diseases
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>ITT</b>	populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JUA</b>	The Japanese Urological Association
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. <i>numer needed to treat</i> )
<b>OAB</b>	nadaktywny pęcherz moczowy (ang. <i>overactive bladder</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PAS</b>	porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. <i>patient acces scheme</i> )
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy

<b>PPS</b>	polisarczan pentozanu sodu
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RCOG</b>	Royal College of Obstetricians & Gynaecologists
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 późn. zm.)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPLWMiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39
4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	64
6.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>69</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>70</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>77</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>78</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>80</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.05.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1231.2020.20.RBO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, kod EAN: 04260078520176
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

[Redacted]

---

[Redacted]

---

[Redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Norameda UAB  
Gyneju 16  
LT-01109 Wilno  
Litwa

---

Wnioskodawca:

Norameda UAB  
Gyneju 16  
LT-01109 Wilno  
Litwa

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Elmiron

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, EAN: 04260078520176
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: G04BX15 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w urologii, inne leki stosowane w urologii
<b>Substancja czynna</b>	polisarczan pentozanu sodu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)
<b>Dawkowanie</b>	<u>Osoby dorosłe</u> Zalecana dawka polisarczanu pentozanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. 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. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> Nie prowadzono szczegółowych badań polisarczanu pentozanu sodu w szczególnych grupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku bądź pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawki. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności polisarczanu pentozanu sodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.
<b>Droga podania</b>	Doustnie Kapsułki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijając wodą.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Hipotetyczny mechanizm działania polisarczanu pentozanu sodu obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza. Wiązanie 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.

Źródło: ChPL Elmiron (data dostępu 20.07.2021 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Elmiron

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/17/1189/001 Data wydania pierwszego pozwolenia: 02 czerwca 2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Elmiron (data dostępu 20.07.2021)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Elmiron podlegał ocenie Agencji w 2018 r. w ramach importu docelowego w zakresie zasadności wydawania zgód na refundację w dwóch wskazaniach: pęcherz nadreaktywny oraz śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego.

Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 29/2018), jak i Rekomendacja Prezesa (28/2018) były pozytywne we wskazaniu śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego (wskazanie zgodne z ocenianym). W uzasadnieniu stanowiska RP i Rekomendacji wskazano, iż polisiarczan pentozanu sodu rekomendowany jest przez światowe wytyczne. Natomiast odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej podkreślono, iż dowody są nieliczne, a ponadto w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników.

We wskazaniu pęcherz nadreaktywny zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne. W uzasadnieniu wskazano na brak dowodów naukowych i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w tym wskazaniu.

Uzasadnienie powyższych decyzji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowisko /RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki á 0,1 g, we wskazaniu: śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego oraz <b>za niezasadne</b> we wskazaniu: pęcherz nadreaktywny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>  Śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS/IC – painful bladder syndrome/IC – interstitial cystitis) należy do przewlekłych chorób zapalnych o niejasnej etiologii, który charakteryzuje się uciążliwymi dolegliwościami ze strony pęcherza moczowego, charakterystycznymi zmianami w cystoskopii oraz śródmiażdżowym zapaleniem w biopsji. Zazwyczaj pacjenci z BPS/IC zgłaszają ból pęcherza moczowego w fazie gromadzenia moczu, który ustępuje po mikcji. U kobiet BPS/IC jest stwierdzany znacznie częściej niż u mężczyzn (10:1). Zapadalność jest szacowana na 1,2/100 tys. Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii globalna liczba leczonych wahać się może w przedziale od ok. 300 do 1000. (...)</p> <p>Mechanizm działania Elmironu (polisiarczanu pentozanu sodu – PPS) polega na jego wiązaniu z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza moczowego i uzupełnianie niedoboru glikozoaminoglikanów, które tworzą warstwę ochronną dla jego śluzówki. Metaanaliza Hanno PM i wsp. J.Urol 2011 pięciu randomizowanych badań wykazała statystycznie istotne kliniczne działanie PPS w zespole bolesnego pęcherza (RR 1,69, 95%, CI 1,16-2,46). Wprawdzie wykazano, że bardziej skuteczna była cyklosporyna A, ale jest to lek immunosupresyjny, związany z wieloma działaniami niepożądanymi. Brak jest dowodów skuteczności Elmironu w zespole nadreaktywnego pęcherza.</p> <p>Elmiron jest bezpieczny a jego najczęstsze działania niepożądane są niewie kie i ograniczają się do bólów głowy i nudności. Rzadko występuje wypadanie włosów (odwracalne) i podwyższenie enzymów wątrobowych. Z uwagi na słabe działanie przeciwzakrzepowe, nie powinno się go stosować u ludzi z ciężkimi krwawieniami.</p> <p>Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje kliniczne towarzystw/agencji HTA (europejskie EAU 2016, japońskie JUA 2016, amerykańskie AUA 2015 IC, międzynarodowe ICUD 2013), zalecające PPS w leczeniu śródmiażdżowego zapalenia pęcherza moczowego. Tylko wytyczne brytyjskich towarzystw ginekologicznych BSUG i RCOG 2016 nie rekomendują leczenia PSS w BPS/IC zespole bolesnego pęcherza. (...) Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną (HAS),dotyczącą stosowania produktu Elmiron w leczeniu BPS.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u>  Dowody naukowe wskazują na korzystne działanie Elmironu w BPS/IC i przynajmniej 4 towarzystwa międzynarodowe rekomendują Elmiron a HAS zarekomendował jego refundację. Także FDA zarejestrowało Elmiron w BPS/IC. Elmiron jest drugim rzutem leczenia farmakologicznego, po nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych, przeciwalergicznym (hydroksyzyna) i przeciwbólowych/przeciwzapalnych. Brak jest dowodów działania substancji czynnej pentosan polysulfate sodium w zespole nadreaktywnego pęcherza.</p> <p>Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, rozpoznanie śródmiażdżowego zapalenia pęcherza „musi być postawione na podstawie obrazu klinicznego, badania cystoskopowego (wraz z fotografią dokumentującą obraz zmian patologicznych w pęcherzu moczowym), a także po uzyskaniu wyn ku oceny patomorfologicznej biopsji pęcherza moczowego z cechami zapalenia śródmiażdżowego. W takich przypadkach leczenie 3-miesięczne w dawce 100 mg/3 x dz. powinno być refundowane. W razie braku odpowiedzi na leczenie podawanie Elmironu należy przerwać”.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja nr 28/2018</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki á 0,1g we wskazaniu śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko /RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b> z dnia 4 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Natomiast we wskazaniu pęcherz nadreaktywny <b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki á 0,1g.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS).</p> <p>Analizę skuteczności ocenianej technologii we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego oparto na jednym przeglądzie systematycznym (Dimitrakov 2007) oraz dwóch badaniach (Nickel 2015; Sairanen 2009). (...)</p> <p>Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnaleziono dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pentosan polysulfate sodium we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego są nieliczne, a ponadto w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników.</p> <p>Aktualne wytyczne kliniczne wskazują na pentosan polysulfate sodium jako na jedną z wielu opcji terapeutycznych we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku tego wskazania aktualnie brak jest refundowanych produktów leczniczych. Finansowanie produktu Elmiron pozwoli tym samym na poszerzenie panelu opcji terapeutycznych dla pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego.</p> <p>Natomiast w przypadku wskazania pęcherz nadreaktywny finansowanie ocenianego produktu leczniczego jest niezasadne w ocenie Prezesa Agencji, przede wszystkim z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań oraz wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w tym wskazaniu.</p> <p>Opinie ekspertów klinicznych dotyczących finansowania ocenianej technologii w analizowanych wskazaniach są niejednoznaczne. Eksperti wskazują na zasadność finansowania Elmironu we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Natomiast zdaniem jednego z ekspertów do finansowania opiniowanej technologii w zakresie pęcherza nadreaktywnego należy podchodzić z ostrożnością z uwagi na ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia pęcherza nadreaktywnego z zastosowaniem PPS.</p>

Skróty: PPS – polisiarczan pentozanu sodu, BPS/IC – śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. BPS – painful bladder syndrome/IC – interstitial cystitis)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

[redacted]	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
Kryteria kwalifikacji	[redacted]



	[REDACTED]
<b>Monitorowanie leczenia</b>	[REDACTED]
<b>Monitorowanie programu</b>	[REDACTED]

Skróty: ICSI – IC Symptom Index (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Elmiron obejmuje leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z wskazaniem rejestracyjnym leku Elmiron.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Elmiron będzie on dostępny dla pacjentów [REDACTED] w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego; ICD-10 N 30.1)”

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

[REDACTED]

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

#### Proponowana cena

[REDACTED]

Należy zauważyć, iż średnia cena hurtowa sprzedaży leku do apteki w ramach importu docelowego w latach 2016-2017 według danych MZ przekazanych w ramach prac nad raportem OT.4311.8.2018 wynosiła: 1 600 PLN brutto. Podana cena nie zawierała marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku kwota zgód na refundację w latach 2016-2017, nie stanowiła kwoty, którą rzeczywiście ponosił NFZ w związku z jego finansowaniem.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Zespół bolesnego pęcherza moczowego ICD-10: N30.1

#### Definicja

Zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS/IC – painful bladder syndrome/IC – interstitial cystitis) należy do przewlekłych schorzeń zapalnych.

Nazewnictwo i definicja zespołu bolesnego pęcherza moczowego uległy licznym zmianom w ostatnich latach. Na początku zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) nosił nazwę śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (tj. IC – interstitial cystitis), co służyło opisowi jednostki chorobowej związanej z procesem zapalnym w pęcherzu. Dokładne poznanie etiopatogenezy choroby skutkowało wprowadzeniem terminu „zespół bolesnego pęcherza moczowego”. Termin „śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym i histologicznym.

European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) zaleca stosowanie określenia "zespół bolesnego pęcherza", którego elementem jest zapalenie śródmiąższowe. Zgodnie z tymi zaleceniami, rozpoznanie opiera się na podstawie podawanego przez chorych przewlekłego dyskomfortu związanego z pęcherzem moczowym i towarzyszącym mu uczuciem parcia na mocz lub potrzebą częstego oddawania moczu przy nieistnieniu uchwytnych przyczyn czy chorób powodujących takie dolegliwości.

#### Etiologia

Etiopatogeneza BPS/IC jest złożona i nie do końca poznana. Obecnie istnieje kilka powszechnie akceptowanych teorii tłumaczących rozwój BPS i IC, wśród których wymienia się dysfunkcję uroterialną, zapalenie pęcherza, zaburzenia mikrokrążenia, nadreaktywność neuronalną, czynniki genetyczne, wpływ substancji egzogennych i zakażenia.

*Źródło: Zespół ekspertów – Uniwersytet Jagielloński – Katedra i Klinika Urologii 2019*

#### Epidemiologia

Z powodu ciągłej ewolucji definicji BPS istnieje trudność w ustaleniu częstości występowania analizowanego schorzenia. Wyniki badań epidemiologicznych BPS są niespójne. U kobiet BPS/IC jest stwierdzany znacznie częściej niż u mężczyzn (od 3:1 do 10:1). Częstość występowania BPS/IC wynosi 52–500/100 tys. u kobiet w porównaniu z 8–41/100 tys. u mężczyzn, a zapadalność jest szacowana na 1,2/100 tys.

Częstość występowania BPS/IC wzrasta do 1431/100 tys. u kobiet, które mają krewnego pierwszego stopnia z BPS/IC, co może sugerować podłoże dziedziczne. Chociaż BPS/IC częściej diagnozuje się w wieku średnim, może też występować u dzieci i niemowląt. Częstość występowania BPS/IC w populacji dzieci jest nieznana. Zgodnie z kryteriami NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) rozpoznanie BPS/IC jest wykluczone u pacjentów poniżej 18. roku życia. Dowody wskazują, że około 25% osób dorosłych, u których zdiagnozowano BPS/IC, zgłasza ciągłość lub progresję objawów od dzieciństwa.

#### Objawy i rozpoznanie

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Badań nad BPS/IC rozpoznanie BPS/IC oparte jest na stwierdzeniu następujących objawów: 1) ból w obrębie miednicy trwający dłużej niż 6 miesięcy, 2) uczucie ucisku lub dyskomfort z towarzyszącym co najmniej jednym innym objawem ze strony dolnych dróg moczowych, tj. parcie naglące lub częstomocz. Ponadto, zanim zostanie postawione rozpoznanie BPS/IC, powinny być wykluczone typowe schorzenia prowadzące do wystąpienia podobnych objawów. Dokładna analiza objawów jest niezwykle ważna w grupie pacjentów zgłaszających dyskomfort w obrębie miednicy mniejszej, częstomocz i parcia naglące. Zazwyczaj pacjenci z BPS/IC zgłaszają ból pęcherza moczowego w fazie gromadzenia moczu, który ustępuje po mikcji.

Dokładne badanie fizykalne powinno wykluczyć między innymi zapalenie pochwy, zmiany w obrębie sromu, uchylek cewki moczowej, itd. Badania wstępne powinny obejmować badanie ogólne moczu z posiewem moczu. U pacjentów z krwiomoczem uretrocystoskopia z cytologią moczu powinna być obowiązkowa w celu wykluczenia nowotworu.

W 1914 roku Hunner jako pierwszy opisał typowe zmiany w cystoskopii jako zmiany zapalne z glomerulacjami. Zmiany opisane przez Hunnera dzieli się na dwie podkategorie – niewrzodzające i wrzodzające. Zmiany wrzodzające związane są z silniejszym bólem w obrębie miednicy i parciem nagłym. Biopsja ściany pęcherza moczowego uzupełnia diagnostykę różnicową objawów typowych dla BPS/IC o ocenę w kierunku raka in situ (CIS) lub zapalenia pęcherza moczowego na podłożu gruczolnym. Ponadto dokładne określenie typu BPS jest

niezbędne, aby uniknąć ewentualnych powikłań ze strony górnych dróg moczowych w przebiegu BPS typ 3C. Typ ten cechuje intensywny proces zapalny toczący się w obrębie pęcherza moczowego, prowadzący do nasilonego włóknienia i rozwoju niskopojemnościowego zwłókniałego pęcherza moczowego oraz, ewentualnie, uropatii zaporowej na skutek uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Należy podkreślić, że pacjenci z BPS/IC częściej chorują m.in. na alergię, astmę, chorobę Leśniowskiego-Crohna, fibromialgię, toczeń rumieniowaty, zespół jelita drażliwego, wulwodynię, migrenowe bóle głowy.

Źródło: OT.4311.8.2018

### Rokowanie

IC/BPS negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów, która jest obniżona ze względu na przewlekły charakter choroby. IC/BPS może wpływać negatywnie na wiele obszarów życia pacjentów, min: na funkcjonowanie w społeczeństwie, życie zawodowe, samopoczucie psychiczne i ogólny stan zdrowia. Ogólny, gorszy stan chorych wiąże się z gorszym rokowaniem, takim jak konieczność przeprowadzenia radykalnego zabiegu chirurgicznego.

W stosunku do kobiet zdrowych, pacjentki z IC/BPS znamienne częściej odczuwają ból, problemy natury psychicznej (obniżenie nastroju, problemy ze snem, lęki, stres, obniżenie satysfakcji z życia seksualnego) oraz zmagają się z trudnościami w funkcjonowaniu w życiu społecznym.

Źródło: Vasudevan 2016

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano jedną opinię ekspercką od dr. Cezarego Torz – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii. Zgodnie z opinią eksperta brak jest danych epidemiologicznych dotyczących obecnej liczby chorych na IC/BPS w Polsce, a szacowana liczba pacjentów to 55–500/100 tys. mieszkańców, ok. 1% dorosłych kobiet (ok. 100–150 tys.) gdzie stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 10:1.

W opinii Konsultanta po objęciu refundacją wnioskowanego leku, będzie on stosowany nawet przez 80% pacjentów.

### Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego według danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018 – 2020.

Tabela 6. Liczebność populacji ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego wg danych z bazy NFZ

Rok	Populacja z rozpoznaniem ICD-10: N30.1
2018	1806
2019	1968
2020	1627

### Komentarz Analityków Agencji

Powyższe dane przedstawione przez Konsultanta Wojewódzkiego oraz dane NFZ nie pozwalają na określenie liczebności populacji, która spełniałaby kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 3.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia 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. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji :
  - Medycyna Praktyczna (<http://www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html>)
  - Polskie Towarzystwo Ginekologów I Położników (<https://www.ptgin.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Urologów (https://ptug.pl/)
  - Polskie Towarzystwo Urologiczne (<http://www.pturol.org.pl/>)
  - Przegląd Urologiczny (<http://www.przegląd-urologiczny.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - American Urogynecologic Society (<https://www.augs.org/>)
  - American Urological Association (<http://www.auanet.org/>)
  - Central European Journal of Urology (<https://www.ceju.online>)
  - European Association of Urology (<http://uroweb.org/>)
  - European Urogynaecological Association (<https://www.eugaoffice.org/>)
  - International Consultation on Urological Diseases (<http://www.icud.info>)
  - International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (<http://www.essic.eu/>)
  - International Urogynecological Association (<http://www.iuga.org/>)
  - National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov))
  - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>)
  - The American College of Obstetricians and Gynecologists (<https://www.acog.org/>)
  - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
  - The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (<https://sogc.org>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych: Polskiego zespołu ekspertów z Uniwersytetu Jagiellońskiego z 2019 r., European Association of Urology (EAU) z 2019 r., The Japanese Urological Association (JUA) z 2020 r., British Society of Urogynaecology, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (BSUG i RCOG) z 2016 r., Canadian Urological Association (CUA) z 2016 r., międzynarodowe wytyczne International Consultation on Urological Diseases (ICUD) z 2016 r. oraz wytyczne American Urological Association (AUA) z 2015 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Zespół ekspertów – Uniwersytet Jagielloński – Katedra i Klinika Urologii 2019 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia ekspertów postępowania terapeutycznego w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego</u></b></p> <p><i>Podstawowym celem terapii BPS/IC jest poprawienie jakości życia chorego i zachęcanie go do ustalenia realistycznych oczekiwań co do efektów leczenia.</i></p> <p><i>Optymalna terapia osób z BPS/IC powinna być wieloaspektowa (<b>stopień rekomendacji A</b>), przy czym powinna uwzględniać postępowanie zachowawcze i mało inwazyjne w pierwszych etapach, a dopiero przy braku efektów lub poprawy jakości życia pacjenta należy rozważyć leczenie inwazyjne.</i></p> <p><i>W początkowej terapii BPS stosuje się terapię behawioralną, modyfikację stylu życia oraz zalecenia dietetyczne, a w dalszych etapach farmakoterapię, terapię dopęcherzową, leczenie zabiegowe oraz leczenie operacyjne (nadpęcherzowe odprowadzenie moczu bez lub z cystektomią oraz cytoplastyka augmentacyjna).</i></p> <p><b><u>Leczenie I linii</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edukacja pacjenta (odnośnie prawidłowej funkcji pęcherza moczowego oraz czynników, które mogą wywoływać/ nasilać ból pęcherza moczowego)</li> <li>• modyfikacja behawioralna           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zalecenia dietetyczne (<b>stopień rekomendacji C</b>), unikanie znanych substancji podrażniających pęcherz moczowy (kawa, ostre przyprawy),energetyki, spożywanie</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>większej ilości płynów, stosowanie miejscowego ogrzewania pęcherza moczowego i krocza, stosowanie ćwiczeń relaksujących mięśnie dna miednicy oraz trening pęcherza moczowego), kontrola/redukcja stresu (<b>stopień rekomendacji B</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeciwbólowe leki OTC w przypadkach bólu pęcherza lub miednicy</li> </ul> <p><u>Leczenie II linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• manualna terapia fizykalna</li> <li>• farmakoterapia doustna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ amitryptylina w dawce 10 mg-75 mg/dobę, czasami nawet do 150 mg/dobę (<b>stopień rekomendacji A</b>)</li> <li>○ hydroksyzyna 25 mg (dawka początkowa) do 50 mg-75 mg/dzień (<b>stopień rekomendacji C</b>)</li> <li>○ <b>polisarczan pentozanu sodu (PPS)</b> 100 mg 3 razy na dobę przez minimum 6 miesięcy (<b>stopień rekomendacji B</b>)</li> <li>○ PPS w skojarzeniu z heparyną (podskórnie) u pacjentów słabo reagujących na monoterapię PPS</li> <li>○ leki przeciwbólowe do stosowania na każdym etapie choroby, jednak ból w BPS/IC ma charakter bólu trzewnego, a nie somatycznego i słabo reaguje na typowe leczenie analgetyczne, brak silnych dowodów na korzystne działanie NLPZ w stosunku do innych grup analgetyków w leczeniu bólu miednicy u chorych na BPS; krótko działające opioidy mogą być wskazane w przypadku okresowych zaostrzeń choroby</li> </ul> </li> <li>• farmakoterapia dopęcherzowa (pomimo że jest zaliczana do terapii II linii, leczenie powinno być zastosowane dopiero przy braku efektu pozostałych terapii zachowawczych i doustnej farmakoterapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dimetylosulfotienek (DMSO) (nieдоступny w Polsce)</li> <li>○ kwas hialuronowy (brak randomizowanych badań klinicznych z placebo, ale ostatnia metaanaliza potwierdziła przydatność tego leczenia u pacjentów z BPS/IC) (<b>stopień rekomendacji B</b>)</li> <li>○ siarczan chondroityny (brak randomizowanych badań klinicznych z placebo, ale ostatnia metaanaliza potwierdziła przydatność tego leczenia u pacjentów z BPS/IC) (<b>stopień rekomendacji B</b>)</li> <li>○ połączenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny</li> <li>○ wlewki z heparyny, dane odnośnie jej skuteczności są bardzo ograniczone (<b>stopień rekomendacji C</b>)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Leczenie III linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystoskopia z hydrodystensją i koagulacją zmiany Hunnera (w przypadku niepowodzenia terapii zachowawczych oraz farmakoterapii należy wykonać cystoskopię z krótkotrwałą (mniej niż 10 minut) hydrodystensją pęcherza moczowego w znieczuleniu, przy zachowaniu niskich ciśnień (60–80 cm H<sub>2</sub>O))</li> </ul> <p><u>Leczenie IV linii</u> (stosowane jedynie w przypadku braku efektów wcześniejszych terapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iniekcje toksyny botulinowej (BTXA) do mięśnia wypieracza (zmniejszenie objawów i poprawa parametrów urodynamicznych) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BTXA w dawce całkowitej 100 U (<b>stopień rekomendacji C</b>)</li> <li>○ BTXA z hydrodystensją pęcherza moczowego (<b>stopień rekomendacji B</b>)</li> </ul> </li> <li>• neuromodulacja (<b>stopień rekomendacji C</b>)</li> </ul> <p><u>Leczenie V linii</u> (jedynie dla przypadków opornych na poprzednie sposoby leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna A – podczas stosowania cyklosporyny A obowiązkowe jest częste kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi i parametrów nerkowych.</li> </ul> <p><u>Leczenie VI linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zabiegi operacyjne w postaci odprowadzenia moczu bez lub z cystektomią bądź cystoplastyką substytucyjną – są to zabiegi okaleczające i powinny być zarezerwowane dla przypadków bardzo opornych na leczenie (<b>stopień rekomendacji A</b>)</li> </ul> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> <p><i>A – Na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności w tym co najmniej jednego badania randomizowanego skierowanego na konkretne zalecenia</i></p> <p><i>B – Na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych</i></p> <p><i>C – Utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<b>EAU 2019 (Europejskiej)</b>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w przewlekłym bólu miednicy</b></p> <p><b>Rekomendacje dla pierwotnego zespołu bolesnego pęcherza moczowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaproponuj terapię dostosowaną do podtypu i fenotypu pierwotnego zespołu bolesnego pęcherza moczowego (silna rekomendacja)</li> <li>• każdorazowo rozważ zaproponowanie technik behawioralnych, psychologicznych i fizjoterapii wraz z lekami doustnymi i leczeniem inwazyjnym pierwotnego zespołu bolesnego pęcherza moczowego (silna rekomendacja)</li> <li>• zaproponuj poradę dietetyczną (słaba rekomendacja)</li> <li>• podaj amitryptylinę (silna rekomendacja)</li> <li>• zaproponuj <b>doustny polisiarczan pentozanu</b> (silna rekomendacja)</li> <li>• u osób o słabej odpowiedzi na polisiarczan pentozanu zaproponuj podawanie podskórnej heparyny (słaba rekomendacja)</li> <li>• nie zaleca się stosowania długotrwałej terapii z zastosowaniem doustnych kortykosteroidów (silna rekomendacja)</li> <li>• zaproponuj dopęcherzowe podanie kwasu hialuronowego lub siarczanu chondroityny przed zastosowaniem bardziej inwazyjnych metod (słaba rekomendacja)</li> <li>• przed zastosowaniem bardziej inwazyjnych metod leczenia zaproponuj dopęcherzowo lidokainę z wodorowęglanem sodu (słaba rekomendacja)</li> <li>• zaproponuj heparynę dopęcherzowo w skojarzeniu lub w monoterapii przed bardziej inwazyjnymi formami terapii (słaba rekomendacja)</li> <li>• nie należy stosować jedynie dystensji pęcherza w leczeniu pierwotnego zespołu bolesnego pęcherza moczowego (słaba rekomendacja)</li> <li>• w przypadku niepowodzenia terapii dopęcherzowych zaproponuj podśluzówkowe i trygonalne wstrzyknięcie toksyny botulinowej typu A (BTXA) oraz hydrodystencję (silna rekomendacja)</li> <li>• przed zastosowaniem bardziej inwazyjnych metod zaproponuj neuromodulację (słaba rekomendacja)</li> <li>• ablację lub rekonstrukcję należy przeprowadzić wyłącznie w ostateczności i może być ona prowadzona wyłącznie przez doświadczonych chirurgów, po przeprowadzeniu interdyscyplinarnej oceny możliwości leczenia bólu (silna rekomendacja)</li> <li>• zaproponuj przezcewkową resekcję (lub koagulację, lub laseroterapię) zmian pęcherza, ale tyko w przypadku zespołu bolesnego pęcherza typu 3 C (silna rekomendacja)</li> </ul> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<b>The Japanese Urological Association, JUA 2020 (Japonia)</b>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego</b></p> <p>W ostatnich latach nie odnotowano istotnych zmian w zalecanej terapii IC/BPS. Autorzy rekomendacji zalecają zapoznanie się z wcześniejszymi wytycznymi sprzed 2015 roku.</p> <p><u>Rekomendowane aktualnie leczenie IC/BPS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie zachowawcze: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ modyfikacja postępowania (poziom rekomendacji B (4))</li> <li>○ redukcja stresu (poziom rekomendacji B (2))</li> <li>○ modyfikacja diety (poziom rekomendacji B (2)) (ograniczenie spożycia pomidorów, przetworów pomidorowych, soi, przetworów z tofu, przetworów z potasowych, cytrusów i substancji kwasotwórczych)</li> <li>○ fizjoterapia (poziom rekomendacji B (2))</li> </ul> </li> <li>• Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>PPS (poziom rekomendacji C)</b></li> <li>○ amitryptylina (poziom rekomendacji B)</li> <li>○ hydroksyzyna (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ supłatast tosyłanu</li> <li>○ cyklosporyna A</li> <li>○ sterydy (prednizolon) (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ cymetydyna (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ związki antybakteryjne (poziom rekomendacji D)</li> <li>○ L-arginina (poziom rekomendacji D)</li> <li>○ cytryniany (poziom rekomendacji C)</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ duloksetyna (poziom rekomendacji D)</li> <li>○ gabapentyna (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ montelukast (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ niesteroidowe leki przeciwzapalne (piroksydam) (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ sildenafil (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ adalimumab (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ takrolimus (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ certolizumab pegol (poziom rekomendacji C)</li> <li>• Dopęcherzowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DMSO (poziom rekomendacji B)</li> <li>○ heparyna (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ kwas hialuronowy (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ siarczan chondroityny (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ PPS (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ oksybutynina (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ lidokaina (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ resiniferatoksyna (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ toksyna botulinowa (poziom rekomendacji B)</li> <li>○ sterydy (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (poziom rekomendacji D)</li> </ul> </li> <li>• Hydrodystensja (poziom rekomendacji B/C)</li> <li>• Inne leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ elektrostymulacja (poziom rekomendacji B/C)</li> <li>○ akupunktura (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ tlen hiperbaryczny (poziom rekomendacji C)</li> <li>○ fulguracja przezcewkowa (poziom rekomendacji B)</li> <li>○ cystektomia lub augmentacja (poziom rekomendacji C)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Poziom rekomendacji: zgodnie z metodologią GRADE</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>British Society of Urogynaecology, Royal College of Obstetricians &amp; Gynaecologists, BSUG i RCOG 2016 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego</u></b></p> <p><b><u>Leczenie zachowawcze:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja diety, unikanie kofeiny, a alkoholu i kwasotwórczych pokarmów oraz napojów (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>• zarządzanie stresem, regularne ćwiczenia mogą przynieść korzyści (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>• rekomenduje się stosowanie leków przeciwbólowych w bólu miednicy lub pęcherza (poziom dowodów 4)</li> <li>• istnieją ograniczone dane na temat korzyści płynących ze stosowania akupunktury (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><b><u>Leczenie farmakologiczne:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustna amitryptylina lub cymetydyna mogą być rozważone jako terapie pierwszego rzutu, gdy nie uzyskano poprawy podczas leczenia zachowawczego. Cymetydyna nie jest zarejestrowana w leczeniu BPS i powinna być przepisywana wyłącznie przez lekarza wyspecjalizowanego w leczeniu tego schorzenia. (stopień rekomendacji B, poziom dowodów 1)</li> <li>• terapia multimodalna może być rozważona, jeżeli monoterapia jest nieefektywna.</li> </ul> <p><b><u>Leczenie dopęcherzowe:</u></b></p> <p>W przypadku braku powodzenia terapii zachowawczej i doustnej inne leki mogą zostać dołączone w zależności od indywidualnych potrzeb. Dostępne opcje obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lidokaina (stopień rekomendacji B, poziom dowodów 1)</li> <li>• kwas hialuronowy (stopień rekomendacji B, poziom dowodów 1)</li> <li>• dopęcherzowe wstrzyknięcie toksyny botulinowej A (Botoks) (stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2++)</li> <li>• dimetylosulfotlenek (stopień rekomendacji C, poziom dowodów 2+)</li> <li>• heparyna (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• siarczan chondroityny (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><b>Dalsze opcje leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystoskopowa fulguracja i laseroterapia oraz przezcewkowa resekcja zmian (jeśli zmiany Hunnera zostały zidentyfikowane podczas cystoskopii)</li> <li>• neuromodulacja (stymulacja nerwów) w postaci tylnej neuromodulacji piszczeli lub kości krzyżowej (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>• doustna cyklosporyna A może być rozważona po niepowodzeniu leczenia zachowawczego, farmakoterapii innymi lekami, leczenia dopęcherzowego i neuromodulacji (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>• cystoskopia z lub bez hydrodystensji – można rozważyć, gdy leczenie zachowawcze i farmakologiczne nie powiodło się (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>• leczenie chirurgiczne może być rozważone jako ostatnia linia leczenia w opornym na leczenie BPS (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><b>Leczenie nierekomendowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustna hydroksyzyna (stopień rekomendacji B, poziom dowodów 1+)</li> <li>• doustny pentozanu wielosiarczan sodowy (stopień rekomendacji A, poziom dowodów 1+)</li> <li>• długotrwała terapia antybiotykami, dopęcherzowo rezynyferatoksyna, dopęcherzowo Bacillus Calmette-Guerin (poziom dowodów 1-), długotrwała hydrodystensja o wysokim ciśnieniu (poziom dowodów 3) oraz doustne glukokortykosteroidy (poziom dowodów 4) nie są rekomendowane w leczeniu BPS.</li> </ul> <p><b>Kobiety w ciąży</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustna amitryptylina i heparyna dopęcherzowo uznawane są za bezpieczne (poziom dowodów 4)</li> <li>• przed ciążą może być zastosowany 1 kurs dimetylosulfotlenku (teratogeny w badaniach na zwierzętach) (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="467 1043 1445 1568"> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest bardzo małe</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest małe 1– dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest duże</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych albo z wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest bardzo małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego duże</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>2–</td> <td>dane pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest duże, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego istotne</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>dane pochodzące z badań nieeksperymentalnych, takich jak opisy przypadków i opisy serii przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="467 1615 1445 1989"> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ i których wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji przegląd systematyczny badań z randomizacją albo dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ albo 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 3 lub 4 ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p>	1++	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest bardzo małe	1+	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest małe 1– dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest duże	2++	dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych albo z wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest bardzo małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego duże	2+	dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane	2–	dane pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest duże, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego istotne	3	dane pochodzące z badań nieeksperymentalnych, takich jak opisy przypadków i opisy serii przypadków	4	opinie ekspertów	A	co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ i których wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji przegląd systematyczny badań z randomizacją albo dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników	B	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ albo 1+	C	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++	D	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 3 lub 4 ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+
1++	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest bardzo małe																						
1+	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest małe 1– dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją oraz badań z randomizacją, w których przypadku prawdopodobieństwo błędów jest duże																						
2++	dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych albo z wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest bardzo małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego duże																						
2+	dane pochodzące z dobrze zaplanowanych badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest małe, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane																						
2–	dane pochodzące z badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, w których ryzyko czynników zakłócających, błędów lub przypadku jest duże, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego istotne																						
3	dane pochodzące z badań nieeksperymentalnych, takich jak opisy przypadków i opisy serii przypadków																						
4	opinie ekspertów																						
A	co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ i których wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji przegląd systematyczny badań z randomizacją albo dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników																						
B	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 1++ albo 1+																						
C	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+, a wyniki można odnieść bezpośrednio do ocenianej populacji, i cechujące się ogólną zgodnością wyników ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2++																						
D	dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 3 lub 4 ekstrapolowane dane pochodzące z badań, których poziom wiarygodności oceniono na 2+																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>Canadian Urological Association, CUA 2016 (Kanada)</b></p>	<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><b><u>Zalecenia diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego</u></b></p> <p><u>Pierwsza linia leczenia – terapie zachowawcze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• edukacja pacjentów (rekomendowana u wszystkich pacjentów) (stopień rekomendacji: A) i modyfikacja diety (rekomendowana u wszystkich pacjentów) (stopień rekomendacji: B)</li> <li>• trening pęcherza (rekomendowany u zmotywowanych pacjentów) (stopień rekomendacji: B)</li> <li>• techniki zarządzania stresem i wsparcie psychologiczne (rekomendowane u pacjentów cierpiących z powodu stresu i lub dysfunkcji psychologicznych) (stopień rekomendacji: B)</li> </ul> <p><u>Fizjoterapia</u></p> <p><u>Terapie lekowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie doustne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ amitryptylina – opcjonalnie po niepowodzeniu terapii zachowawczych (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: 1 i 2)</li> <li>○ cymetydyna – opcjonalnie po niepowodzeniu terapii zachowawczych (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: 1, 2 i 3)</li> <li>○ hydroksyzyna – opcjonalnie dla pacjentów z fenotypem alergicznym po niepowodzeniu terapii zachowawczych (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ <b>polisarczan pentozanu sodu (PPS)</b> – opcjonalnie – spodziewane marginalne korzyści u większości pacjentów (stopień rekomendacji: D, poziom dowodów: 1 i 2 (na podstawie niespójnych dowodów))</li> <li>○ cyklosporyna A – opcjonalnie jako ostatni wybór u pacjentów ze stanem zapalnym – powinna być zarezerwowana dla pacjentów opornych na inne opcje leczenia (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ gabapentyna – opcjonalnie u pacjentów z bólem neuropatycznym – po nawrocie po terapiach zachowawczych (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ kwercetyna – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> </ul> </li> <li>• terapie dopęcherzowe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dimetylosulfotlenek – rekomendowany u wybranych pacjentów (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: 2)</li> <li>○ heparyna – rekomendowana u wybranych pacjentów (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ kwas hialuronowy – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ siarczan chondroityny – opcjonalnie jako element terapii multimodalnej (stopień rekomendacji: D)</li> <li>○ lidokaina – rekomendowana u wybranych pacjentów (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: 2)</li> <li>○ dopęcherzowe podanie PPS – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 2)</li> <li>○ dopęcherzowa oksybutynina – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 2)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Minimalnie inwazyjne procedury chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hydrodystensja niskociśnieniowa – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ leczenie wrzodów Hunnera – rekomendowane dla pacjentów, u których występują (stopień rekomendacji: B, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ toksyna botulinowa – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> <li>○ neuromodulacja odcinka krzyżowego – opcjonalnie (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</li> </ul> <p><u>Radykalna operacja</u> (cystoplastyka, cystektomia) u pacjentów opornych na terapie ze znaczącym obniżeniem jakości życia z powodu istniejących objawów i bólu (stopień rekomendacji: C, poziom dowodów: 3)</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> zgodnie z metodologią Oxford Centre for Evidence-Based Medicine grading system</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p style="text-align: center;"><b>International Consultation on Urological Diseases, ICUD 2017 (międzynarodowe)</b></p>	<p><b><u>Międzynarodowe konsultacja w zakresie nietrzymania moczu</u></b></p> <p><b><u>Zalecenia dotyczące zespołu bolesnego pęcherza moczowego</u></b></p> <p><b><u>Modyfikacja zachowań</u></b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia behawioralna powinna być podstawą leczenia pacjentów z BPS (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji B)</li> </ul> <p><b><u>Fizykoterapia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazana jest fizykoterapia wybranych, zmotywowanych pacjentów z BPS, szczególnie z dysfunkcją mięśni dna miednicy (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji A)</li> </ul> <p><b><u>Redukcja stresu</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stres i depresja związane są z niższą jakością życia i wzrostem ciężkości objawów (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji A)</li> </ul> <p><b><u>Dieta</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spersonalizowana dieta powinna być częścią strategii terapeutycznej u pacjentów z IC/BPS (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji B)</li> </ul> <p><b><u>Leczenie farmakologiczne (leki doustne):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwbólowe (siła rekomendacji C, poziom dowodów 4)</li> <li>• leki przeciwdepresyjne – amitryptylina (siła rekomendacji B, poziom dowodów 2)</li> <li>• leki przeciwhistaminowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hydroksyzyna (siła rekomendacji D, poziom dowodów 1)</li> <li>○ cymetydyna (siła rekomendacji D, poziom dowodów 1)</li> </ul> </li> <li>• leki immunosupresyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cyklosporyna (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3)</li> <li>○ supłatast tosyłanu (siła rekomendacji D, poziom dowodów 3)</li> <li>○ pochodne azatiopryny i chlorochiny (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>○ kortykosteroidy (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> </ul> </li> <li>• <b>polisiarczan pentozanu</b> (siła rekomendacji D, poziom dowodów 1)</li> </ul> <p><b><u>Inne leczenie farmakologiczne (leki doustne):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l-arginina – nierekomendowana (siła rekomendacji -, poziom dowodów 1)</li> <li>• kwercetyna (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• antybiotyki (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• metotreksat (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• montelukast (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• nifedypina (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• mizoprostol (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• adalimumab – nierekomendowany (siła rekomendacji -, poziom dowodów 1)</li> <li>• sildenafil (siła rekomendacji D, poziom dowodów 1)</li> </ul> <p><b><u>Inne leczenie farmakologiczne (leki dopecherzowe):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dimetylosulfotlenek (siła rekomendacji B, poziom dowodów 1)</li> <li>• heparyna (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3)</li> <li>• kwas hialuronowy (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1)</li> <li>• siarczan chondroityny (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1)</li> <li>• kwas hialuronowy + siarczan chondroityny (siła rekomendacji C, poziom dowodów 2)</li> <li>• polisiarczan pentozanu (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• wanioloide – nierekomendowane (poziom dowodów 1)</li> <li>• Bacillus Calmette-Guerin – nierekomendowany (siła rekomendacji -A - nieefektywny, poziom dowodów 1)</li> <li>• oksybutynina (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4)</li> <li>• lidokaina (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1)</li> </ul> <p><b><u>Toksyna botulinowa/ neuromodulacja</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyna botulinowa (siła rekomendacji B, poziom dowodów 2)</li> <li>• neuromodulacja (siła rekomendacji B, poziom dowodów 1)</li> </ul> <p><b><u>Operacja</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hydrodystensja (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3)</li> <li>• resekcja przezcewkowa zmian Hunnera (siła rekomendacji B, poziom dowodów 3)</li> <li>• cystoliza i denerwacja – nierekomendowana (siła rekomendacji -A, poziom dowodów odpowiednio 3 i 4)</li> <li>• cystoplastyka (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3)</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odprowadzenie moczu z lub bez cystektomii (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> zgodnie z metodologią Oxford Centre for Evidence-Based Medicine grading system</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom 1 dowodów (łączy Oxford 1a i 1b) – metaanalizy RCT lub dobrej jakości RCT</li> <li>- poziom 2 dowodów (Oxford: 2a, 2b, 2c) – RCT niskiej jakości lub metaanalizy (homogeniczne) dobrej jakości badań kohortowych</li> <li>- poziom 3 dowodów (Oxford 3a, 3b i 4) – dobrej jakości badania retrospektywne serie przypadków</li> <li>- poziom 4 dowodów (Oxford 4) – opinie ekspertów</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji (skrótowo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A – oparta na spójnych danych z poziomu dowodów 1</li> <li>- B – spójne dane z dowodów z poziomu 2 i 3 – większość dowodów z RCT</li> <li>- C – rekomendacje oparte na dowodach z 4 poziomu dowodów naukowych lub w większości oparte na dowodach z poziomu 2/3 lub opiniach ekspertów</li> <li>- D – brak możliwości wydania rekomendacji – stosowana w przypadku braku wystarczających dowodów, lub niespójności dowodów lub gdy opinie ekspertów nie zostały dostarczone w ramach formalnego procesu analitycznego (np.: Dephi)</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>American Urological Association, AUA 2015 IC (USA)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS)</u></b></p> <p><u>Leczenie I linii (powinno być prowadzone u wszystkich pacjentów):</u> pacjenci powinni być zachęceni do wykorzystywania technik radzenia sobie ze stresem i radzenia sobie z objawami stresu, które mogą wpływać na zaostrzenie objawów.</p> <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednie techniki fizykoterapii (siła dowodów: A),</li> <li>• powinna być rozpoczęta wielotorowa terapia bólu (obejmująca leki, radzenie sobie ze stresem, terapię manualną) (opinia ekspertów)</li> <li>• amitryptylina, cymetydyna, hydroksyzyna, <b>polisarczan pentozanu (PPS)</b> mogą być podawane jako druga linia leczenia (siła dowodów: odpowiednio B, B, C, B)</li> <li>• dopęcherzowo: dimetylosulfotlenek (DMSO), heparyna, lidokaina (siła dowodów: C, C, B)</li> </ul> <p><u>Leczenie III linii siła dowodów: stopień C):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cystoskopia w znieczuleniu z hydrodystensją może być przeprowadzona, w przypadku gdy terapie I i II linii nie przyniosły akceptowalnej kontroli objawów i poprawy jakości życia lub jeśli występujące u pacjenta objawy sugerują zastosowanie bardziej inwazyjnych metod (siła dowodów: C)</li> <li>• fulguracja (za pomocą lasera lub elektrokoagulacji) i/lub wstrzyknięcie triamcynolonu – w przypadku obecności zmian Hunnera (siła dowodów: C)</li> </ul> <p><u>Leczenie IV linii (siła dowodów: stopień C):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyna botulinowa A dopęcherzowo może zostać podana, jeśli nie uzyskano adekwatnej kontroli objawów, jakości życia lub taka jest decyzja lekarza i pacjenta (siła dowodów: C)</li> <li>• w przypadku gdy inne terapie nie przyniosły kontroli objawów i poprawy jakości życia, lub taka jest decyzja lekarza i pacjenta może być przeprowadzona próba neurostymulacji, a w przypadku jej powodzenia można przeprowadzić implantację stałych urządzeń neurostymulujących (siła dowodów: C)</li> </ul> <p><u>Leczenie V linii (siła dowodów: stopień C):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustnie cyklosporyna A po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (siła rekomendacji: C)</li> </ul> <p><u>Leczenie VI linii (siła dowodów: stopień C):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• operacja (np. cystoplastyka, odprowadzenie moczu z lub bez cystektomii) u ostrożnie dobranych pacjentów po niepowodzeniu innych terapii (siła rekomendacji: C)</li> </ul> <p><u>Leczenie nierekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• długotrwałe podawanie antybiotyków (siła dowodów: stopień B)</li> <li>• Bacillus Calmette-Guerin (siła dowodów: stopień B)</li> <li>• hydrodystensja o wysokim ciśnieniu (siła dowodów: stopień C)</li> <li>• doustne długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów (siła dowodów: stopień C)</li> </ul> <p>Ponadto, dowody na poparcie stosowania neuromodulacji, cyklosporyny A i toksyny botulinowej A we wskazaniu IC/BPS są ograniczone wieloma czynnikami (w tym jakością badań, małymi próbkami, brakiem trwałej obserwacji). Żadna z tych terapii nie została zatwierdzona przez FDA dla tego wskazania. Tak więc, żadna z tych interwencji nie może być zalecana do powszechnego stosowania w tym zaburzeniu, ale raczej ograniczona do stosowania przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu IC/BPS.</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A – prawidłowo przeprowadzone RCT lub silne badanie obserwacyjne</p> <p>B – RCT z pewnymi ograniczeniami w zakresie procedury lub możliwości generalizacji lub silne badanie obserwacyjne</p> <p>C – niespójne badania obserwacyjne przeprowadzone na małej próbie pacjentów lub posiadające inne ograniczenia wpływające na potencjalne błędy w interpretacji danych</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> AUA</p>

Skróty: BPS – ang. *painful bladder syndrome*; IC – ang. *interstitial cystitis*, PPS – polisiarczan pentozanu sodu; DMSO – dimetylosulfotlenek, BTXA - toksyna botulinowa typu A, BCG – Bacillus Calmette-Guerin

W 5 z 6 odnalezionych wytycznych polisiarczan pentozanu sodu (PPS) rekomendowany jest jako opcja leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego. Wytyczne nie są spójne w zakresie siły powyższej rekomendacji. EAU 2019 wskazują silną rekomendację, w polskich i amerykańskich (AUA 2015) wytycznych stopień rekomendacji określono jako B, wytyczne JUA 2020 wskazują natomiast poziom rekomendacji C, a międzynarodowe wytyczne ICUD 2017 – D (przy najwyższym poziomie dowodów). W wytycznych kanadyjskich CUA 2016 zaznaczono, iż spodziewane jest uzyskanie marginalnych korzyści u większości leczonych pacjentów stosujących PPS (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 1 i 2 – dane niespójne). Natomiast brytyjskie wytyczne BSUG/RCOG 2016 nie rekomendują stosowania PPS.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne w przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego wymieniają liczne terapie doustne, które nie są zarejestrowane w leczeniu analizowanego problemu zdrowotnego, niemniej mogą być skuteczne w zmniejszaniu dolegliwości z nim związanych. Wśród nich wymieniane są najczęściej: leki przeciwdepresyjne: amitryptylina (wszystkie wytyczne) i leki przeciwhistaminowe: hydroksyzyna (niewymieniana przez EAU 2019, AUA 2015 i BSUG/RCOG 2016) i cymetydyna (niewymieniana przed polski konsensus i EAU 2019). Część wytycznych proponuje również stosowanie leków immunosupresyjnych (m.in. kortykosteroidy, cyklosporyna A, sulplast tosyłanu, pochodne azatriopryny i chlorochiny).

W wytycznych wymieniane są również leki stosowane dopęcherzowo, w tym najczęściej: dimetylosulfotlenek, heparyna i lidokaina, kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, a także PPS. Niemniej w polskim konsensusie wskazano, że pomimo iż farmakoterapia dopęcherzowa zaliczana jest do terapii II linii leczenia, powinna ona zostać zastosowana dopiero przy niepowodzeniu terapii zachowawczych i doustnej farmakoterapii.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką od dr. Cezarego Torz – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<p>Leki doustne &gt;80%</p> <p>Leki dopęcherzowe w tym iniekcje Botuliny &lt;10%</p> <p>Psychoterapia &lt;10%</p> <p>Dieta &gt;60%</p> <p>Operacja &lt;0,5%</p>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>znacznego stopnia ograniczenie normalnego funkcjonowania</li> <li>brak możliwości normalnego funkcjonowania (np. kontynuacja pracy zawodowej)</li> </ul>
Czy amitryptylina i hydroksyzyna są stosowane w analizowanym wskazaniu off-label, czy też, ze względu na ich stosowanie w przypadku konkretnych objawów związanych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego, stosowane są zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi?	W obu sytuacjach



Ekspert	<b>Dr Cezary Torz</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii</b>
Czy w przypadku objęcia refundacją leku Elmiron, będzie on stosowany w skojarzeniu z inną technologią?	<i>Tak. np. dieta, psychoterapia, antybiotyki (przy posiewach ++), dystensja pęcherza</i> <i>(być może leki p-bólowe czy antycholinergiczne)</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak skuteczności, bądź ograniczona skuteczność</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Dostępność refundowanego Elmironu</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Działania niepożądane 1/10 pacjentów – ból, zawroty głowy, biegunka, nudności, krwawienia z odbytnicy</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <b>najbardziej skorzystać</b> na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Prawidłowo zakwalifikowani pacjenci w ok. 33% odczują poprawę stanu ogólnego (wg prób klinicznych)</i> <i>Sródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego czy zespół bolesnej miednicy ma bardzo różnorakie objawy. Ze względu na specyfikę leku – lepsza odpowiedź powinna być u pacjentów z objawami głównie ze strony pęcherza moczowego</i>
Subpopulacja pacjentów, która <b>nie skorzysta</b> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Polisiarczan pentošanu – przenika do moczu i przylacza się do warstwy ochronnej błony śluzowej wyścielającej pęcherz – pomaga w ten sposób w jej „naprawie”. Jeżeli u pacjenta występują inne objawy ze strony receptorów mięśniowych (?) miednicy mniejszej – to lek ten mu nie pomoże</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.12), obecnie brak jest technologii medycznych refundowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10:N30.1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Elmiron (pentošanu wielosiarczan sodowy) wskazał najlepsze leczenie wspomagające BSC tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza terapia wspomagająca BSC tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.	<i>(...) 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. (...) 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 pozarejestrowanego (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</i>	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za niepełny. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia oprócz PPS można zastosować przede wszystkim: amitryptylinę, hydroksyzynę, leki immunosupresyjne i farmakoterapię dopęcherzową. Pomimo iż ww. leki nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są stosowane w leczeniu objawów związanych z BPS. Dodatkowo należy wskazać, że dr Cezary Torz poproszony o wskazanie technologii alternatywnych dla leku Elmiron wskazał m.in. leki doustne, leki dopęcherzowe w tym iniekcje

	<p>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.</p> <p>W ramach spotkania eksperckiego, wybór komparatora rozumianego jako brak leczenia został zaakceptowany przez ekspertów (spotkanie w ramach prac nad Interdyscyplinarnym konsensusem. (...)) Ekspersi wskazali, że aktualnie w ramach farmakoterapii doustnej, brak jest leków zarejestrowanych w leczeniu IC/BPS. W świetle stanowiska ekspertów, wybór braku leczenia aktywnego, jako komparatora, jest zatem w pełni uzasadniony.</p>	<p>toksyny botulinowej, psychoterapię, dietę, operację.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji terapie takie jak amitryptylina i hydroksyzyna powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej technologii. Lek amitryptylina refundowany jest w bólu i bólu neuropatycznym. Natomiast leki zawierające hydroksyzynę są stosunkowo niedrogie, więc cena nie stanowi przeszkody w ich stosowaniu dla pacjenta.</p> <p>W przypadku przyjęcia za ekspertem, że po objęciu refundacją lek Elmiron będzie stosowany wraz z innymi technologiami m.in. dietą i lekami przeciwbólowym, część terapii mogłaby zostać uwzględniona jako element najlepszej terapii wspomagającej.</p>
--	---	---

Skróty: BPS – zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. bladder pain syndrome), BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), IC – śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. interstitial cystitis)

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Elmiron (substancja czynna: polisarczan pentozanu sodu, PPS) podawanego doustnie w dawce 300 mg/dobę w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome/ interstitial cystitis*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polisarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. best supportive care, BSC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Komentarz dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)</li> <li>Ogólna poprawa w ocenie badacza</li> <li>Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu</li> <li>Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz</li> <li>Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Ocena parametrów urodynamicznych.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane</li> <li>Parametry laboratoryjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Analiza główna: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania z randomizacją (RCT)</li> </ul> Analizy dodatkowe (dodatkowa analiza efektywności klinicznej, efektywność praktyczna, poszerzona analiza bezpieczeństwa)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania retrospektywne</li> <li>Badania prospektywne bez grupy kontrolnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</li> </ul>	Brak uwag

Skróty: BSC (ang. best supportive care) najlepsze leczenie podtrzymujące, RCT (ang. randomized controlled trial) pierwotne badania z randomizacją, skala GRA (ang. Global Response Assessment)

\* Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla polisiiarczanu pentozanu sodu – na podstawie badań trwających powyżej 6 miesięcy; Analiza efektywności praktycznej dla polisiiarczanu pentozanu sodu – odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania długoterminowe trwające co najmniej 6 miesięcy

Wnioskodawca wskazał, że do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej, w tym przeglądy badań wtórnych (spełniające ww. kryteria PICO).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews), rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 01.07.2020 r.

W ramach wyszukiwania sprawdzano również bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 5 przeglądów systematycznych spełniających kryteria określone przez PICO: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018 oraz Vanaphoven 2019.

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, w których komparator stanowiło placebo:

- Mulholland 1990, wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)
- Parsons 1993, wielośrodkowe prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)
- Sant 2003, wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (ang. *double-blind*), podwójnie pozorowane (double-masked), badanie o schemacie wieloczynnikowym (ang. *factorial study*) 2x2.

Do analizy wnioskodawcy włączono dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, niespełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji oraz populacji: badanie Parsons 1987 oraz badanie Nickel 2015. W próbie klinicznej Parsons 1987 oceniana interwencja była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę

lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka, nie przedstawiono jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania. Natomiast do badania Nickel 2015 włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Elmiron – włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC. Powyższe badania zostały wykorzystane do przeprowadzenia analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych: Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987 oraz Nickel 2015.

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

Uwzględniono także dwa prospektywne badania długoterminowe: Hanno 1997 (open-label) oraz Jespsen 1998 (*compassionate use*), których wyniki przedstawiono w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę 3 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy: Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003. Badania dotyczyły stosowania produktu Elmiron doustnie w dawce 300 mg/dobę w porównaniu z wybranym komparatorem tj. placebo (najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. bladder pain syndrome /interstitial cystitis) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

W niniejszej analizie nie przedstawiono charakterystyk badań dotyczących dodatkowej skuteczności oraz badań włączone do analizy wrażliwości (Parsons 1987, Nickel 2015, Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009, Hanno 1997 oraz Jespsen 1998) Ich charakterystyka znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach: 11.4, 11.5, 11.6 (str. 90-106).

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Mulholland 1990</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<p><b>Typ badania:</b> prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie.</p> <p>W ramach badania zastosowano randomizację generowaną komputerowo.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b>            Elmiron – doustnie 100 mg 3 razy na dobę</p> <p><b>Komparator</b>            Identycznie wyglądające kapsułki placebo – doustnie 3 razy na dobę</p> <p><b>Okres obserwacji</b>            3 mies.</p> <p><b>Analiza danych:</b>            Analiza ITT (ang. intention to treat analysis) zachowana w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Parcie naglące (ang. <i>urgency</i>) wyrażone jako umiarkowane w 5 - punktowej skali analogowej</li> <li>Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) – co najmniej 10 mikcji na dzień</li> <li>Nokturia – co najmniej 2 mikcje na noc</li> <li>Ból oceniany w 5 - punktowej skali analogowej</li> <li>Ciągły czas trwania objawów przynajmniej przez rok</li> <li>Niepowodzenie po wcześniejszej terapii standardowej (chlorkwasy, hydrodilacja lub dimetylosulfotlenek (DMSO))</li> <li>Średnia objętość wydalanego moczu/mikcji ≤ 200 ml w kolejnych pomiarach w ciągu trzech dni</li> <li>Negatywny wyn k posiewu moczu i cytologii</li> <li>Badanie cystoskopowe w znieczuleniu (80 cm wody i 1 minuta rozciągania) obrazujące krwawe wybroczyny lub wrzody, z dużą ilością krwi w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. fluid return) oraz pojemnością pęcherza ≤ 800 ml.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (główne):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &lt; 18 roku życia</li> </ul>	<p><b>Skuteczność</b></p> <p>Pierwszorządowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna poprawa w ocenie pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6 punktowej skali GRA (ang. Global Response Assessment).</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna poprawa w ocenie badacza</li> <li>wpływ leczenia na ból i parcie na mocz</li> <li>średnia objętość na mikcję*</li> <li>całkowita dobową objętość moczu (zmiana względem wartości wyjściowej)*</li> <li>liczba mikcji na dobę (zmiana względem wartości wyjściowej)*</li> <li>oddawanie moczu w nocy (zmiana</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży, w okresie laktacji lub w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń</li> <li>Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej</li> <li>Skaza krwotoczna (ang. bleeding diathesis)</li> <li>Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie leków narkotycznych</li> <li>Alergia na polisiarczan pentozanu sodu</li> <li>Stosowanie sztucznych słodź ków</li> <li>Obecność nawracającej bakteriurii, wyraźne zaburzenia neurologiczne, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza</li> <li>Zastosowanie produktu leczniczego Elmiron w ciągu 6 tygodni przed badaniem</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa badana: 54 (91% kobiet)</li> <li>Grupa kontrolna: 56 (87% kobiet)</li> </ul> <p>Podczas 3 miesięcznego okresu obserwacji z badania utracono 12 pacjentów: 3 leczonych PPS oraz 9 otrzymujących placebo.</p>	<p>względem wartości wyjściowej)*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>odsetek pacjentów ze wzrostem objętości mikcji <math>\geq 20 \text{ cm}^3</math></li> </ul> <p>Bezpieczeństwo</p>
<p><b>Parsons 1993</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>  brak danych</p>	<p><b>Typ badania:</b>  Wieloośrodkowe (7 ośrodków), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie.</p> <p>Zastosowano randomizację generowaną komputerowo.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b>  PPS – doustnie 100 mg 3 razy na dobę</p> <p><b>Komparator</b>  Placebo – doustnie 3 razy na dobę</p> <p><b>Okres obserwacji</b>  3 mies.</p> <p><b>Analiza danych:</b>  Analiza ITT zachowana w analizie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b>  Warunkiem było spełnienie 1 – 2 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu: 350-1000 <math>\text{cm}^3</math></li> <li>Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) – co najmniej 8 mikcji na dzień</li> <li>Nokturia – co najmniej 1-2 mikcje w nocy</li> <li>Średnia objętość mikcji/wydalanego moczu: 50 -200 <math>\text{cm}^3</math></li> </ul> <p>Pacjenci, którzy nie spełniali tego warunku, mogli być włączeni do badania jeśli odczuwali ból i/lub umiarkowaną potrzebę, ujemny wynik badania cytologicznego i posiewu moczu oraz cystoskopii lub wykryto u nich krwotoki wybroczynowe.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia (główne):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci &lt; 18 roku życia</li> <li>Kobiety w ciąży, okresie laktacji lub w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń</li> <li>Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej</li> <li>Skaza krwotoczna (ang. <i>bleeding diathesis</i>)</li> <li>Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie leków narkotycznych</li> <li>Alergia na polisiarczan pentozanu sodu</li> <li>Stosowanie sztucznych słodź ków</li> <li>Obecność nawracającej bakteriurii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza</li> <li>Zastosowanie produktu leczniczego Elmiron w ciągu 4 tygodni przed badaniem</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b>  Grupa badana: 74 (100% kobiet)</p>	<p><b>Skuteczność</b>  Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6 punktowej skali GRA</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna poprawa w ocenie badacza</li> <li>wpływ leczenia na ból i parcie na mocz,</li> <li>jakość życia (poprawa w zakresie snu, poprawa w zakresie stosunków płciowych)</li> <li>średnia objętość na mikcję</li> <li>całkowita dobową objętość moczu</li> <li>liczba mikcji na dobę</li> <li>oddawanie moczu w nocy</li> <li>odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę</li> <li>średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>odsetek pacjentów ze wzrostem objętości mikcji <math>\geq 20 \text{ cm}^3</math></li> </ul> <p>Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa kontrolna:74 (93% kobiet) Z badania utracono łącznie 18 pacjentów (po 9 pacjentów z każdej leczzonej grupy).	
<p><b>Sant 2003</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Quintiles; Pharmacia Corporation, Alza Corporation, Medtronic, Ortho-McNeil, Eli Lilly, ICOS, Alza Pharmaceuticals, Pharmacia, Bristol-Myers Squ bb, Bioform, Abbey Moore, Roche, Lilly, Pfizer, Bard, Pharmacia, Yamanouchi, Indevus, Ono Pharmaceuticals, Bayer, GlaxoSmithKline</p>	<p><b>Typ badania:</b>            Wieloośrodkowe (w 7 ośrodkach), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (double-blind), podwójnie pozorowane (double-masked), badanie o schemacie czynnym kowym 2x2.</p> <p>Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b>            Elmiron – doustnie, 100 mg 3 razy na dobę</p> <p><b>Komparator</b>            Placebo – doustnie 3 razy na dobę</p> <p><b>Okres obserwacji</b>            6 mies.</p> <p><b>Analiza danych:</b>            Analiza ITT niezachowana w analizie skuteczności za wyjątkiem pierwszorzędownego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej. Dodatkowo nie przedstawiono danych dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie PPS oraz grupy pacjentów otrzymujących placebo.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math></li> <li>• Diagnoza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC/BPS) potwierdzona na podstawie cystoskopii i hydrodystensji, zgodnie z kryteriami Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)</li> <li>• Umiarkowane objawy w częstości oddawania moczu (co najmniej 11 razy dziennie) i bólu/dyskomfortu (ocenione jako co najmniej 4 w 0–9 skali Likerta), przez co najmniej 24 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (główne):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kamienie pęcherza moczowego, gruźlicze zapalenie pęcherza moczowego, choroby neurologiczne lub cystopatia cukrzycowa, złośliwe guzy pęcherza moczowego, rak cewki moczowej w wywiadzie</li> <li>• Występowanie w ciągu ostatnich 3 lat: raka macicy, raka szyjki macicy lub pochwy u kobiet</li> <li>• Występowanie w ciągu ostatnich 6-12 tygodni: bakteryjnego zakażenia dróg moczowych, aktywnej opryszczki narządów płciowych, krwimoczu</li> <li>• Jednoczesne występowanie: aktywnych kamieni w cewce moczowej, kamieni w cewce moczowej, uchyłków cewki moczowej, udokumentowanego przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego (wyłącznie u mężczyzn), aktywnego zapalenia pochwy, ciąży oraz karmienie piersią (wyłącznie u kobiet)</li> <li>• Zastosowanie w przeszłości: cyklofosfamid, napromieniania miednicy, cystoplastyki augmentacyjnej, cystektomii lub cystolizy, neurektomii, wszczepionego stymulatora nerwów obwodowych, operacji lub leczenia prostaty (wyłącznie u mężczyzn)</li> <li>• W ciągu ostatnich 24 tygodni: stosowanie dopęcherzowo BCG, cystocele, rectocele, operacyjne leczenie nietrzymania moczu, operacje przezpochwowe, usunięcie macicy, wypadanie macicy, poród naturalny lub cesarskie cięcie</li> <li>• W ciągu ostatnich 6-12 tygodni: rozszerzenie cewki moczowej, cystometrogram, badanie urodynamiczne (UDS) cystoskopia/hydrodystensja, biopsja pęcherza, biopsja prostaty, jakiegokolwiek leczenia dopęcherzowe inne niż BCG</li> <li>• Rozpoczęcie w ciągu ostatnich 4 tygodni jakiegokolwiek nowej terapii na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, okres wash-out dla doustnego PPS oraz hydroksyzyny</li> <li>• Obecne stosowanie: cymetydyny, dopęcherzowej heparyny, przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, uspokajających antagonistów receptora histaminowego-1</li> </ul>	<p><b>Skuteczność</b>            Pierwszorzędowny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 7-punktowej oceny GRA dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia</li> </ul> <p>Pozostałe^:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena nasilenia objawów związanych z IC/BPS z zastosowaniem kwestionariusza O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index</li> <li>• Ocena kwestionariuszem University of Wisconsin Symptom score</li> <li>• Ocena nasilenia bólu/dyskomfortu i parcia na pęcherz</li> <li>• wyniki z dobowego dzienniczka mikcji</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Maksymalna objętość wydalanego moczu &gt; 350 cm<sup>3</sup>, objętość moczu resztkowego &gt; 150 cm<sup>3</sup> oznaczona za pomocą ultradźwięków lub cewnika (wyłącznie u mężczyzn), test czynności wątroby &gt; 1,5 krotności górnej granicy normy, odchylenia od normy w wynikach testów krzepnięcia.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> W badaniu udział wzięło łącznie 136 pacjentów poddanych 4 schematom leczenia. PPS: 29 (90% kobiet) Hydroksyzyna: 31 (84% kobiet) Terapia skojarzona: 30 (93% kobiet) Grupa kontrolna: 31 (84% kobiet)</p> <p>Badanie ukończyło 96 (79%) pacjentów. Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.</p>	

Skróty: GRA (ang. Global Response Assessment) – skala ogólnej poprawy w ocenie pacjenta

\*zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki. Pomiary zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.

^ ocenę przeprowadzono na wejściu, po 3, 7, 10, 17 i 24 tyg. po randomizacji

**Tabela 12. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
<b>Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. Global Response Assessment)</b>	<b>Mulholland 1990</b>	6-punktowa skala GRA (ang. Global Response Assessment) Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) a bo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie.
	<b>Parsons 1993*</b>	
	<b>Sant 2003</b>	7-punktowa skala GRA (ang. Global Response Assessment) Liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie na podstawie oceny Global Response Assessment (ang. Global Response Assessment, GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia. Ocenę GRA przeprowadzono w 7-punktowej skali, w której pacjenci mogli ocenić ogólną reakcję na leczenie w porównaniu z oceną wyjściową jako znaczne pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, nieznaczne pogorszenie, brak zmian, nieznaczną poprawę, umiarkowaną poprawę lub znaczną poprawę. Pacjenci zgłaszający jedną z dwóch ostatnich kategorii zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie.
<b>Ogólna poprawa w ocenie badacza</b>	<b>Mulholland 1990</b>	Skala obejmująca kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobrą” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.
	<b>Parsons 1993*</b>	
	<b>Sant 2003</b>	Nie oceniano.
<b>Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz</b>	<b>Mulholland 1990</b>	<b>Ból – poprawa umiarkowana – 50%</b> - Kwestionariusz GRA – reakcja na leczenie zdefiniowana jako co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie bólu. <b>Skala bólu</b> – ocena w 5-punktowej skali (0-brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie) – reakcja na leczenie – co najmniej 1-punktowa poprawa skali bólu w porównaniu z wartością wyjściową.
	<b>Parsons 1993</b>	<b>Parcie na mocz – poprawa umiarkowana – 50%</b> - Kwestionariusz GRA – reakcja na leczenie zdefiniowana jako – co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w zakresie parcia na mocz w porównaniu z wartością wyjściową. <b>Skala intensywności parcia na mocz</b> – 5 punktowa skala (0-brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie) – reakcja na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa poprawa w skali intensywności parcia na mocz w porównaniu z wartością wyjściową.



Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
	Sant 2003	Nie oceniano
Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index	Mulholland 1990	Nie oceniano
	Parsons 1993	
	Sant 2003	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC/BPS oraz wpływ objawów związanych z IC/BPS na pacjenta. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC/BPS.
Kwestionariusz University of Wisconsin Symptom score	Sant 2003	7-punktowa skala (ból pęcherza, dyskomfort pęcherza, nokturia, częste oddawanie moczu w ciągu dnia, pilność oddania moczu, problemy ze snem spowodowane problemami związanymi z pęcherzem, uczucie pieczenia pęcherza), w której w każdym punkcie można uzyskać od 0 do 6 punktów, gdzie 0 oznacza „wcale”, a 6 „bardzo”. Całkowity możliwy wynik do uzyskania wynosi 42 punkty. Skala niezwalidowana.

\*w badaniu Parsons 1993: punkt końcowy: *Osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy*

### Ocena homogeniczności metaanalizowanych badań

Wnioskodawca w analizie głównej przeprowadził metaanalizę wyników 3 badań (Mulholland 1990, Parsons 1997 oraz Sant 2003). Wszystkie badania włączone do analizy były wieloośrodkowymi randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi badaniami klinicznymi.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration. Badania Mulholland 1990 i Parsons 1997 oceniono jako próby o wysokiej wiarygodności, natomiast badanie Sant 2003 oceniono na poziomie średniej wiarygodności. We wszystkich badaniach I rzędowy punkt końcowy stanowiła ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (w badaniu Mulholland 1990 i Parsons 1997 na podstawie 6 punktowej skali GRA, w badaniu Sant 2003 w oparciu o 7 punktową skalę GRA). Analiza ITT w ocenie skuteczności została zachowana w badaniu Mulholland 1990 oraz w badaniu Parsons 1993 (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych). Natomiast w badaniu Sant 2003 analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem pierwszorzędowego punktu końcowego.

Okres obserwacji w badaniu Mulholland 1990 i Parsons 1993 wyniósł 3 miesiące, natomiast w badaniu Sant 2003 był dłuższy i wynosił 6 miesięcy.

Charakterystyki pacjentów włączonych do powyższych badań były zbliżone. W badaniach udział wzięły przed wszystkim kobiety (87-100%) w podobnym wieku. W odróżnieniu od badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 w badaniu Sant 2003 nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne, nie przedstawiono informacji o czasie trwania choroby, odsetku pacjentów z wrzodami Hunnera oraz o pojemności pęcherza.

Pomimo nieznacznych rozbieżności w zakresie metodologii oraz charakterystyk pacjentów pomiędzy badaniami *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* a badaniem *Sant 2003* wnioskodawca przeprowadził metaanalizę w zakresie zbieżnych punktów końcowych.

Definicje kwestionariuszy zastosowanych w badaniach prezentuje Tabela 12. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.2.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena badań Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badania te cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w każdej z domen, co świadczy o wysokiej wiarygodności badań. Badanie Sant 2003 oceniono w analizie wnioskodawcy jako próbę o średniej wiarygodności. W badaniu tym wnioskodawca jako nieznanne określił ryzyko popełnienia błędu w związku z brakiem jednoznacznych informacji na temat metody ukrycia kodu alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Analizy Agencji określili jako nieznanne również ryzyko popełnienia błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania, gdyż w badaniu Sant 2003 nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityków Agencji**

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
Mulholland 1990	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Parsons 1993	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Sant 2003	Niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane*	niskie

\*wnioskodawca ocenił ryzyko błędu jako niskie jednak zdaniem analityków Agencji ryzyko błędu jest nieznane – nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne

Wnioskodawca przedstawił także ocenę jakości przeglądów systematycznych (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannantoni 2012, Santos 2018 oraz Ophoven 2019) według skali AMSTAR 2. Wiarygodność wszystkich przeglądów systematycznych została oceniona jako krytycznie niska.

Ocenie jakości poddano także badanie Parsons 1987 oraz Nickel 2015, które razem z badaniami Mulholland 1990, Parsons 1993 i Sant 2003 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. (Tabela 36, str. 133, AKL wnioskodawcy).

Badanie Hanno 1997 i Jespsen 1998 oceniono w skali NICE na 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Badania nie były wielośrodkowe i nie wskazano w nich na konsekwentny sposób rekrutowania pacjentów.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy):**

- *Próba kliniczna Sant 2003 była badaniem o średniej wiarygodności (umiarkowane ryzyko błędu). W badaniu Sant 2003 nie przedstawiono jednoznacznie informacji na temat metody ukrycia reguły alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Ponadto nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne;*
- *Autorzy badania Sant 2003 nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. W publikacji dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania Sant 2003 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie;*
- *Niewielka liczebność próby w badaniu Sant 2003, poniżej 35 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych*
- *W badaniach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 nie zdefiniowano prospektywnie wielkości próby (ang. sample size). Natomiast w badaniu Sant 2003 szacowano wielkość próby, jednakże nie zrekrutowano zakładanej liczby pacjentów;*
- *W publikacjach włączonych do analizy głównej sposób prezentacji otrzymanych wyników był zbyt mało dokładny (brak miar rozrzutu, w przypadku wyników nieistotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami często nie podawano danych na temat wartości p-value). Niedokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów utrudnia agregację danych.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w pracach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 dotyczą 3 miesięcy leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sant 2003 odnoszą się do 6 miesięcy leczenia. Krótki czas trwania badań nie pozwala na dokładną ocenę długotrwałej skuteczności.
- W badaniu Sant 2003 nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.
- W badaniu Sant 2003 nie podano odsetka pacjentów, którzy podczas rozpoznania charakteryzowali się występowaniem wrzodów Hunnera i/lub glomerulacji, co stanowi kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):**

- *Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest*

do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- 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. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii lub składową BSC.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych Mulholland 1990, Parsons 1993 i Sant 2003 oraz, tam gdzie było to możliwe, wyniki metaanalizy danych pochodzących z tych badań. Jednocześnie w skróty sposób zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii na podstawie obserwacyjnych badań długoterminowych tj. Hanno 1997 i Jespsen 1998.

Wnioskodawca w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej polisiarczanu pentozanu sodu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego uwzględnił w raporcie dodatkowo wyniki 4 badań retrospektywnych (Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b oraz Nickel 2009), opracowanych na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień). W badaniach przedstawiono wyniki uzyskane przez 128 pacjentów (90,6% kobiet) przyjmujących PPS w dawce 300mg /dzień. Wyników powyższych badań nie przedstawiono w niniejszej analizie. Zostały one szczegółowo omówione w AKL wnioskodawcy w rozdziale.5.2.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza badań klinicznych wykazała:

- 2,56 razy wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. leczenia u pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR = 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48) (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003)
- 3,15 razy wyższą szansę wystąpienia ogólnej poprawy w ocenie badacza rozumianej jako uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia w grupie pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) (Mulholland 1990, Parsons 1993)
- 2,63 razy wyższą szansę zmniejszenia bólu tj. uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z PLC (OR=2,63 (95% CI 1,45; 4,77) (Mulholland 1990, Parsons 1993)
- 1,98 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia PPS w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OR=1,98 (95% CI 1,19; 3,28) (Mulholland 1990, Parsons 1993)
- 2,12 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w ramieniu PPS w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,12 (95% CI 1,13; 3,97) (Mulholland 1990, Parsons 1993)
- 1,96 razy wyższą szansę wystąpienia wzrostu objętości mikcji  $\geq 20$  cm<sup>3</sup> po 3 miesiącach terapii PPS w porównaniu z PLC (OR=1,96 (95% CI 1,13; 3,39) (Mulholland 1990, Parsons 1993).

Metaanaliza badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz.

Nie wykazano istotnej heterogeniczności pomiędzy wynikami poszczególnych badań, poza punktem końcowym: skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt) w ocenie pacjenta, dla którego wykazano heterogeniczność wyników na poziomie 74,88%. W związku z powyższym uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością.

W odniesieniu do wyników pojedynczych badań w badaniu Mulholland 1990 nie wykazano IS różnicy w zakresie odsetka pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę, a w badaniu Parsons 1993 w odniesieniu do jakości życia w zakresie poprawy snu (dane nie przedstawione w tabeli) i stosunków płciowych (OR=2,12 (95% CI 0,97; 4,59) p=0,058).

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia – zmienne dychotomiczne (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)**

Punkt końcowy	Badanie	PPS N/n*(%)	PLC N/n* (%)	OR (95% CI) Wartość p
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. Global Response Assessment)	Mulholland 1990	54/15 (28)	56/7 (13)	<b>2,69 (1,00;7,25) 0,050</b>
	Parsons 1993	74/24 (32)	74/12 (16)	<b>2,48 (1,13;5,45) 0,024</b>
	Sant 2003	29/8 (28)	31/4 (13)	2,57 (0,68;9,71) 0,164
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>2,56 (1,47;4,48); NNT = 7 (5; 16)</b>
Ogólna poprawa (osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy)	Mulholland 1990	54/14 (26)	56/6 (11)	<b>2,92 (1,03;8,28) 0,044</b>
	Parsons 1993	74/27 (36)	74/11 (15)	<b>3,29 (1,48;7,30) 0,003</b>
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>3,15 (1,67;5,93); NNT=6 (4; 12)</b>
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	54/15 (27)	56/8 (14)	2,31 (0,89;6,01) 0,087
	Parsons 1993	74/28 (38)	74/13 (18)	<b>2,86 (1,33;6,11) 0,007</b>
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>2,63 (1,45;4,77); NNT=6 (4,15)</b>
Skala bólu (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	54/25 (46)	56/16 (29)	2,16 (0,98;4,74) 0,056
	Parsons 1993	74/49 (66)	74/38 (51)	1,86 (0,96;3,60) 0,067
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>1,98 (1,19;3,28); NNT=7(4; 24)</b>
Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	54/12 (22)	56/6 (11)	2,38 (0,82;6,89) 0,110
	Parsons 1993	74/22 (30)	74/13 (18)	1,99 (0,91;4,33) 0,085
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>2,12 (1,13;3,97); NNT=9 (5; 47)</b>
Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	54/21 (39)	56/26 (46)	0,73 (0,34;1,57) 0,425
	Parsons 1993	74/45 (61)	74/32 (43)	<b>2,04 (1,06; 3,92) 0,033</b>
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=74,88%)</b>			1,25 (0,46; 3,38)
Poprawa w zakresie stosunków płciowych (ocena pacjenta)	Parsons 1993	49/15 (31)	56/10 (18)	2,12 (0,97; 4,59) 0,058
Pacjenci ze wzrostem objętości mikcji ≥20cm <sup>3</sup>	Mulholland 1990	54/16 (30)	56/11 (20)	1,72 (0,71; 4,16) 0,226
	Parsons 1993	74/30 (40)	74/18 (24)	<b>2,12 (1,05; 4,29) 0,037</b>
	<b>Metaanaliza badań (I<sup>2</sup>=0,00%)</b>			<b>1,96 (1,13;3,39); NNT=8 (5; 38)</b>
Pacjenci mający 3 mikcje mniej na dobę	Mulholland 1990	54/17 (32)	56/13 (24)	1,52 (0,65; 3,54) 0,332

Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu

\*n – w badaniach Mulholland 1990 i Parsons 1993 – oszacowane przez wnioskodawcę

W przypadku danych dychotomicznych nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskanych w poszczególnych badaniach wyników z powodu braku danych liczbowych (SD, SE, wartość p).

W badaniach włączonych do analizy nie stwierdzono IS różnic w zakresie średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej (Mulholland 1990, Sant 2003), zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji (średnia objętość na mikcję i całkowita dobową objętość moczu – Mulholland 1990 i Parsons 1993; liczba mikcji na dobę – Mulholland 1990, Sant 2003, oddawanie moczu w nocy – Mulholland



1990), średniej oceny parcia na mocz, średniego wskaźnika objawów IC, średniego wskaźnika dolegliwości związanych z IC oraz średniego wskaźnika IC w skali Wisconsin (Sant 2003).

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 15 Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia – zmienne ciągle (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003)**

Punkt końcowy	Badanie	PPS		PLC		MD (95% CI)	Wartość p*	
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)			
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej	Mulholland 1990	54	0,5	56	0,2	-	NS <sup>#</sup>	
	Sant 2003	26	-0,8 (1,8)	23	-1,0 (1,8)	0,20 (-0,81; 1,21)	0,698	
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm <sup>3</sup> )	Mulholland 1990	54	9,8	56	7,6	-	NS <sup>#</sup>
		Parsons 1993	74	20,4	74	-2,1	-	NS <sup>#</sup>
	Całkowita dobową objętość moczu (cm <sup>3</sup> )	Mulholland 1990	54	60	56	-20	-	NS <sup>#</sup>
		Parsons 1993	74	3	74	-42	-	NS <sup>#</sup>
	Liczba mikcji na dobę	Mulholland 1990	54	-1	56	-1	-	NS <sup>#</sup>
		Sant 2003 <sup>§</sup>	26	-0,2 (5,0)	23	-0,5 (5,3)	0,30 (-2,60; 3,20)	0,839
Oddawanie moczu w nocy	Mulholland 1990	54	-0,8	56	-0,5	-	NS <sup>#</sup>	
Średnia ocena parcia na mocz (0-9)	Sant 2003	26	-1,0 (1,6)	23	-1,1 (1,7)	0,10 (-0,83; 1,03)	0,833	
Średni wskaźnik objawów IC (0-20)	Sant 2003	26	-1,7 (3,0)	23	-2,3 (3,4)	0,60 (-1,21; 2,41)	0,515	
Średni wskaźnik dolegliwości związanych z IC (0-16)	Sant 2003	26	-1,9 (3,3)	23	-2,3 (3,1)	0,40 (-1,39; 2,19)	0,662	
Średni wskaźnik IC w skali Wisconsin (0-42)	Sant 2003	26	-7,2 (9,1)	23	-5,0 (9,5)	-2,20 (-7,43; 3,03)	0,409	

Skróty: NS – nieistotnie statystycznie, IC – śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu

<sup>#</sup> na podstawie publikacji

<sup>§</sup>średnia dobową częstość

<sup>¶</sup>obliczenia wnioskodawcy

### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki prospektywnych badań długoterminowych, opisujących leczenie polisiarczanem pentozanu sodu u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza moczowego po niepowodzeniu wcześniejszych standardowych terapii: Hanno 1997 oraz Jespsen 1998.

W prospektywnym badaniu typu open-label Hanno 1997 (1986-1996) (źródło finansowania Baker Norton Pharmaceuticals) udział wzięło 2809 osób (90% kobiet) w wieku od 20 do 60 lat stosujących wnioskowaną interwencję PPS w dawce 300 mg/dobę. U 14% badanych zdiagnozowano wrzody Hunnera, natomiast u 80% stwierdzono obecność glomerulacji. Spośród 2809 pacjentów włączonych do badania, 585 (21%) było aktywnych (otrzymali lek po 1 sierpnia 1995 r.) w czasie trwania analizy, 2112 przerwało leczenie (59% przerwało leczenie w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii). Maksymalny czas trwania leczenia wynosił w badaniu 35 mies.

Umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. Niektóre objawy ulegały poprawie w ciągu pierwszych 5 miesięcy stosowania PPS, jednak większość objawów dalej wykazywała poprawę zarówno w zakresie stopnia nasilenia, jak również w zakresie odsetka osób pozytywnie reagujących na leczenie w ciągu 1-2 lat.

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu Jespsen 1998 opisano długoterminowe (1987-1995) wyniki skuteczności terapii PPS (300 mg/dobę) u 97 pacjentów (95% kobiet) w czasie 116 miesięcy. Obecność wrzodów Hunnera stwierdzono u 7,4% pacjentów, a obecność innych nieprawidłowości w cystoskopii dotyczyła 7,7% pacjentów. Średni czas trwania leczenia u wszystkich pacjentów wynosił 12,3 mies.

Do końca okresu badania 11 (11,3%) pacjentów przyjmowało polisiarczan pentozanu sodu, a 6 pacjentów (6,2%) stosowało PPS nieprzerwanie przez ponad 18 miesięcy. U 3 pacjentów (3%), którzy przerwali leczenie odnotowano długoterminową remisję. Ponadto u 15% pacjentów stosujących PPS odnotowano remisję przez znaczny okres czasu. Ogólną poprawę stwierdzono u 6,2% pacjentów stosujących leczenie >18 mies. i u 18,7% pacjentów stosujących leczenie <18 mies.

W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a wiekiem, czasem trwania IC/BPS, ogólnym nasileniem bólu, bólem przy oddawaniu moczu, bólem podbrzusza, bólem krocza, parciem na mocz, zaburzeniami snu, pogorszeniem objawów związanych z chodzeniem, dyspareunią, nocną oraz dzienną częstością oddawania moczu. Odnotowano natomiast istotną statystycznie ujemną korelację ( $p=0,0439$ ) pomiędzy stałym bólem ocenianym wejściowo a czasem trwania leczenia.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na badaniach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993, dla których została zachowana analiza ITT.

Dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania Sant 2003 nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie ze względu na fakt, że autorzy badania nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących PLC. Dostępne są jedynie dane, pacjentów otrzymujących jednocześnie dodatkowe interwencje (analiza wieloczynnikowa, oceniano 4 schematy: hydroksyzynę + placebo, hydroksyzynę + PPS, PPS + placebo oraz PPS + hydroksyzynę).

Bezpieczeństwo stosowania PPS względem BSC w badaniu Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 oceniano w 3 mies. okresie obserwacji.

W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych wnioskodawca nie stwierdził statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa wśród pacjentów poddanych interwencji wnioskowanej w porównaniu z PLC, zarówno w badaniu Mulholland 1990 (PPS 6% vs PLC 13%), jak i Parsons 1993 (PPS 9% vs PLC 14%).

Z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu Mulholland 1990 utracono 1 pacjenta stosującego PPS (1,9%) oraz 2 osoby otrzymujące PLC (3,6%), natomiast w badaniu Parsons 1993 3 pacjentów leczonych PPS (4,1%) i 5 chorych otrzymujących BSC (6,8%).

W analizowanych badaniach nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych. Jedynie w zakresie punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem współczynnik  $I^2$  wyniósł 47,21%.

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 3% pacjentów w którejkolwiek z grup. Szczegółową analizę bezpieczeństwa zaprezentowano w tabeli 5 (str.47-50) AKL wnioskodawcy.

**Tabela 16 Bezpieczeństwo dla porównania PPS z PLC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993)**

Punkt końcowy	Badanie	PPS N/n*(%)	PLC N/n* (%)	OR (95% CI) Wartość p
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	54/3 (5,6)	56/9 (16,1)	0,31 (0,08;1,20) 0,090
	Parsons 1993	74/9 (12)	74/9 (12)	1,00 (0,37;2,68) 1,000
	Metaanaliza badań ( $I^2=0,00\%$ )			0,64 (0,30;1,40); 0,169
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/2 (3,6)	0,51 (0,04;5,79) 0,586
	Parsons 1993	74/3 (4,1)	74/5 (6,8)	0,58 (0,13;2,53) 0,472
	Metaanaliza badań ( $I^2=0,00\%$ )			0,56 (0,16;1,97); 0,926
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	54/3 (6)	56/7 (13)	0,41 (0,10;1,68) 0,21
	Parsons 1993	74/7 (9)	74/10 (14)	0,67 (0,24;1,86) 0,441
	Metaanaliza badań ( $I^2=0,00\%$ )			0,56 (0,25;1,28); 0,585
Ból głowy	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/2 (3,6)	0,51 (0,04;5,79) 0,586
	Parsons 1993	74/0	74/1 (1,4)	0,33 (0,01;8,20) 0,498

Punkt końcowy	Badanie	PPS N/n*(%)	PLC N/n* (%)	OR (95% CI) Wartość p
	Metaanaliza badań (I <sup>2</sup> =0,00%)			0,43 (0,06;2,97); 0,831
Nudności	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/0	3,09 (0,13;76,17) 0,490
	Parsons 1993	74/1 (1,4)	74/3 (4,1)	0,32 (0,03;3,19) 0,334
	Metaanaliza badań (I <sup>2</sup> =0,00%)			0,72 (0,14;3,67); 0,261
Biegunka	Mulholland 1990	54/0	56/2 (3,6)	0,20 (0,01;4,27) 0,300
	Parsons 1993	74/2 (2,7)	74/2 (2,7)	1,00 (0,14; 7,29) 1,000
	Metaanaliza badań (I <sup>2</sup> =74,88%)			0,55 (0,12;2,65); 0,378

Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentošanu sodu

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono wyniki 2 badań długoterminowych Hanno 1997 oraz Jespsen 1998.

W 60 mies. okresu obserwacji badania Hanno 1997 odnotowano 7/2809 zgonów, natomiast w badaniu Jespsen 1998 w 116 mies. okresie obserwacji zarejestrowano wystąpienie 3/86 zgonów. W obu próbach klinicznych zgony nie miały związku z zastosowanym leczeniem.

W badaniu Hanno 1997 częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska <4%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie (3,9%), biegunka (3,7%), nudności (3,7%), ból głowy (2,9%) oraz wysypka (2,5%). W badaniu Jespsen 1998 nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Hanno 1997 leczenie przerwało 75,2% pacjentów w okresie > 60 mies. obserwacji (dane nieraportowane w badaniu Jespsen 1998). Najczęściej do przerwania leczenia w badaniach Hanno 1997 i Jespsen 1998 prowadził brak skuteczności leczenia odpowiednio u 22,6% i 46,5% pacjentów. Natomiast do przerwania leczenia z powodu AE doszło u 15,4% pacjentów w badaniu Hanno 1997 i 18,6% pacjentów w badaniu Jespsen 1998. W publikacji Jespsen 1998 przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia – najczęściej były to: nudności (7%), zawroty głowy (3,5%), wzdęcia (3,5%) oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (2,3%). Najwyższy odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia (81,3%). W badaniu Hanno 1997 najwyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie odnotowano w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W okresie obserwacji 0-3 miesięcy 1239 z 1412 pacjentów przerwało leczenie (87,7%), w okresie 3-6 mies. 266 z 330 (80,6%), w okresie 6-12 mies. 255 z 353 (72,2%), a w okresie 12-18 mies. 110 ze 166 (66,3%).

Szczegółowo analizę bezpieczeństwa na podstawie powyższych badań zaprezentowano w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.5.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie ChPL

Zespół bolesnego pęcherza moczowego jest rozpoznaniem z wykluczenia. Lekarz przepisujący lek powinien wyeliminować inne choroby urologiczne, takie jak zakażenie układu moczowego lub rak pęcherza moczowego.

Nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego, co oznacza, że raportowane dolegliwości pojawiały się rzadziej niż u 1/10 leczonych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych są: ból głowy, zawroty głowy i zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, ból brzucha i krwawienie z odbytu), obrzęki obwodowe, łysienie, ból pleców, częste oddawanie moczu, osłabienie, ból miednicy. Pod względem jakościowym i ilościowym zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia polisiarczanem pentozanu sodu były porównywalne do zdarzeń zgłaszanych w trakcie stosowania placebo.

Ze względu na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisiarczanu pentozanu sodu, leku Elmiron nie wolno stosować u pacjentów z czynnymi krwawieniami. 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 przeciw płytkowe, w tym kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych. Pacjentów z trombocytopenią wywołaną przez heparynę lub polisiarczan pentozanu sodu w wywiadzie należy uważnie obserwować podczas leczenia polisiarczanem pentozanu sodu. Menstruacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania leku.

U pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu sodu (PPS), w szczególności po jego długotrwałym stosowaniu, rzadko zgłaszano przypadki makulopatii barwnikowej. Objawy wzrokowe mogą obejmować trudności z czytaniem, zniekształcenie obrazu, zmienione widzenie kolorów i (lub) wolne przystosowywanie się do oświetlenia o niewielkim lub zmniejszonym natężeniu. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzać badanie okulistyczne po 6 miesiącach stosowania PPS w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, a w przypadku braku zmian patologicznych regularnie po 5 latach stosowania (lub wcześniej, w przypadku dolegliwości wzrokowych). Niemniej w przypadku stwierdzenia istotnych zmian okulistycznych badanie należy przeprowadzać co rok. W takich sytuacjach należy rozważyć przerwanie leczenia.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 kapsułce, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **EMA, FDA, URPL, MHRA, WHO-UMC**

Na stronach EMA, WHO-UMC, URPLW MiPB oraz FDA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produktu leczniczego Elmiron).

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia z dnia 19 września 2019 r. poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu sodu, szczególnie po długotrwałym stosowaniu dużych dawek leku. W komunikacie wskazano, iż wszyscy pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez okulistę (przykładowo na początku terapii, a następnie co rok).

Źródło: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/elmiron-pentosan-polysulfate-sodium-rare-risk-of-pigmentary-maculopathy> (data dostępu: 11.08.2021 r.)

### **4.3. Komentarz Agencji**

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w postaci doustnej, stosowanego 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.

Analizę kliniczną oparto o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Elmiron w formie doustnej względem placebo. Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. (OR = 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48) (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) (Mulholland 1990, Parsons 1993) w przypadku stosowania leku Elmiron vs placebo. Metaanaliza badań Parsons 1993 i Mulholland 1990 wykazała ponadto istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania przez pacjentów leczonych PPS przez 3 mies. co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) w zakresie bólu, co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu, co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) i wystąpienia wzrostu objętości mikcji  $\geq 20$  cm<sup>3</sup>. Metaanaliza badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz.

Wnioskodawca zdecydował o dodatkowym przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości, w których uwzględnił dwa randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji oraz populacji: badanie Parsons 1987 oraz badanie Nickel 2015. Jedną z analiz przeprowadzono przy



uwzględnieniu 4 badań – Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987 (zgodność w zakresie populacji), natomiast w drugiej uwzględniono 5 badań z włączeniem badania Nickel 2015. W ramach metaanalizy 4 RCT wykazano IS różnicę na korzyść interwencji w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA, oceny poprawy bólu przez pacjenta i oceny poprawy parcia na mocz przez pacjenta. Metaanaliza 5 badań wykazała IS różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej w zakresie: ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (w tym również w ocenie nasilenia objawów w skali ICSI ( $\geq 30\%$  redukcja), ocenie pacjenta w zakresie poprawy bólu i parcia na mocz.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała IS różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. utrata pacjentów z badania oraz utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona w ramach analizy bezpieczeństwa analiza wrażliwości, uwzględniająca metaanalizę wyników Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Nickel 2015, potwierdziła wyniki uzyskane w analizie podstawowej.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa przytoczono także wyniki dwóch prospektywnych badań długoterminowych Hanno 1997 oraz Jespsen 1998. W badaniu Hanno 1997 umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. W badaniu Jespsen 1998 ogólną poprawę stwierdzono u 6,2% pacjentów stosujących leczenie  $>18$  mies. i u 18,7% pacjentów stosujących leczenie  $<18$  mies.

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu Hanno 1997 leczenie przerwało 75,2% pacjentów w okresie  $> 60$  mies. obserwacji (dane nieraportowane w badaniu Jespsen 1998). Najczęściej do przerywania leczenia w badaniach Hanno 1997 i Jespsen 1998 prowadził brak skuteczności leczenia odpowiednio u 22,6% i 46,5% pacjentów. Natomiast do przerywania leczenia z powodu AE doszło u 15,4% pacjentów w badaniu Hanno 1997 i 18,6% pacjentów w badaniu Jespsen 1998.

W procesie wyszukiwania systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych oceniających efektywność polisiarczanu pentozanu sodu: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Sntos 2018 oraz Vanophoven 2019.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Hwang 1997 obejmował 4 prospektywne badania kliniczne: Parsons i Mulholland 1987, Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990 oraz Parsons 1993. Zgodnie z wnioskami autorów u pacjentów stosujących PPS, wykazano IS wyższą skuteczność w odniesieniu do bólu, parcia na mocz i częstotliwości oddawania moczu, natomiast nie wykazano istotnie statystycznego wpływu na nokturię w przebiegu IC/BPS.

W przeglądzie systematycznym Dimitrakov 2007 uwzględniono 6 badań: 5 prowadzonych metodą grup równoległych: Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993 Sant 2003, Sairanen 2005 oraz 1 prowadzone metodą próby krzyżowej: Parsons i Mulholland 1987. Metaanaliza wyników powyższych badań wykazała IS wyższe o 1,78 ryzyko względne wystąpienia poprawy w badanych objawach (ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu) (RR=1,78; 95% CI: 1,34; 2,35). Nie wykazano heterogeniczności wyników ( $p=0,47$ ).

Do opracowania Giannatoni 2012 włączono 11 badań klinicznych: 5 randomizowanych: Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Nickel 2005, Van Ophoven 2005 i 6 nierandomizowanych: Hanno 1997, Jespsen 1998, Nickel 2008, Sand 2008, Chuang 2009 oraz Al-Zahrani i Gajewski 2011. Badania wykazywały dużą heterogeniczność metodologiczną. We wnioskach autorzy przeglądu wskazali, że stosowanie PPS wiąże się z korzyściami u części pacjentów, szczególnie w zakresie redukcji bólu i zmniejszenia wskaźnika objawów ICSI.

Przegląd systematyczny Santos 2018 oparto na analizie wyników z 5 randomizowanych badań RCT: Nickel 2005, Mulholland 1990, Sant 2003, Nickel 2015 oraz David 2008. W badaniu Nickel 2005 wykazano, że większy wpływ na efekty terapeutyczne ma długość terapii, a nie dawka leku. W badaniu Mulholland 1990 zaobserwowano ogólną poprawę większą niż 25%, która wystąpiła u 28% pacjentów leczonych PPS i u 13% pacjentów poddanych terapii placebo. W badaniu Sant 2003 odpowiedź na leczenie PPS wyniosła 34% w porównaniu do 18% wśród pacjentów nieleczonych ( $p= 0,064$ ). Na tej podstawie stwierdzono że PPS przynosi korzyści tylko u ograniczonej liczby pacjentów z IC. Natomiast w badaniu Nickel 2015 nie odnotowano różnicy między grupami stosującymi PPS w dwóch dawkach 100 mg i 300 mg w porównaniu do BSC w odniesieniu do głównego punktu końcowego, tj. 30% poprawy w zakresie wskaźnika objawów ICSI. W badaniu David 2008 analizowano skuteczność PPS vs BSC u kobiet uprzednio leczonych PPS dopęcherzowo. Wykazano, że najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą terapią było połączenie PPS podawanego doustnie i dopęcherzowo.

W pracy Van Ophoven 2019 włączono 6 badań RCT: Holm-Bentzen 1987, Parsons 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003 oraz Nickel 2015. Wykazano, że terapia PPS jest bardziej efektywna względem placebo w leczeniu objawów takich jak ból, parcie na mocz oraz częstotliwość oddawania moczu, całociowy wskaźnik symptomów IC/BPS oraz wskaźnik objawów GRA. Metaanaliza efektu terapeutycznego wykazała IS 2-krotnie wyższe ryzyko poprawy w ogólnej ocenie objawów ocenianych z wykorzystaniem GRA podczas przyjmowania PPS w porównaniu z PLC (wskaźnik ryzyka=2,085; 95% CI: 1,464; 2,967), p=0,000).

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wszystkich badań, na których opierały się wskazane przeglądy systematyczne. Badanie Holm-Bentzen 1987 nie zostało włączone do analizy ze względu na nieadekwatną interwencję (200 mg PPS dwa razy dziennie). Natomiast z uwagi na nieadekwatny komparator wnioskodawca nie uwzględnił w analizie badania Sairanen 2005. Badanie David 2008 dotyczyło kobiet ze zdiagnozowanym IC uprzednio leczonych dopęcherzowo PPS (wcześniejsza terapia PPS była kryterium wykluczenia w badaniach uwzględnionych w analizie głównej). Niemniej wyniki analizy wnioskodawcy są spójne z przedstawionymi przez wnioskodawcę przeglądami systematycznymi, które wskazują, że zastosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kliniczna charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami, takimi jak uwzględnienie w analizie głównej wieloczynnikowego badania Sant 2003, które nie dostarcza wszystkich danych z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne. Ograniczeniem są również różnice w czasie leczenia w badaniach włączonych do metaanalizy, który jednocześnie jest zbyt krótki by móc ocenić względną długotrwałą skuteczność wnioskowanej interwencji. Analitycy Agencji wśród ograniczeń raportu zauważają również wybór komparatora. 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. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) 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.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Elmiron porównano z najlepszą terapią wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*) tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W analizie ekonomicznej przedstawiono zatem wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowań z perspektywy społecznej obejmującej koszty pośrednie tj. koszty utraconej produktywności. W ramach niniejszego raportu odstąpiono od przedstawienia wyników oszacowań z perspektywy społecznej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz wnioskodawca przetestował wariant z dłuższym horyzontem wynoszącym 10 lat.

##### Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

##### Model

Model kosztów użyteczności jest modelem Markowa i został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. W modelu pacjenci kwalifikujący się do leczenia PPS mogą przechodzić między trzema stanami zdrowia w zależności czy otrzymują PPS (albo BSC) oraz w zależności czy ma miejsce odpowiedź na leczenie.

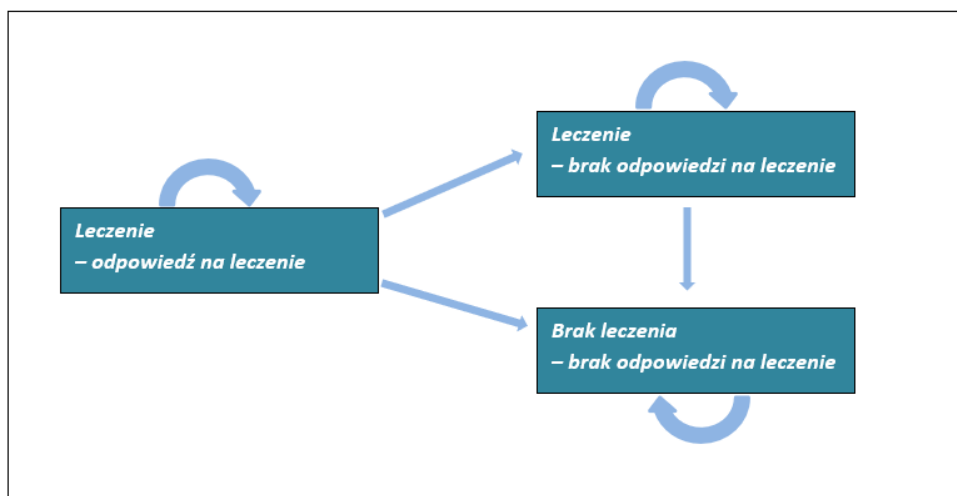
Długość dwóch pierwszych cykli w modelu wynosi 3 miesiące, natomiast długość kolejnych cykli modelu wynosi 6 miesięcy.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowotne związane z przebiegiem BPS:

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

Przejście pomiędzy poszczególnymi stanami może wystąpić z prawdopodobieństwem wyznaczonym w oparciu o wyniki badań. Pacjent przebywający w danym stanie w modelu generuje koszty oraz efekty przypisane

do danego stanu w modelu. Prawdopodobieństwa przebywania w danym stanie zostały skalkulowane tak, aby odpowiadały korekcie do połowy cyklu, co pozwala uniknąć osiągnięcia danego stanu jedynie na początku cyklu w modelu i przeszacowania czasu przebywania w danym stanie. Model nie uwzględnia stanu zgon, ze względu na brak dowodów dotyczących wpływu PPS na przeżycie chorych. Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

- Skuteczność PPS

Wnioskodawca przyjął w modelu skuteczność terapii na podstawie metaanalizy 2 badań (Mulholland 1990, Parsons 1993) w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie przez badacza w 3. miesiącu obserwacji (odsetek odpowiedzi – proporcja 31,9% (95% CI: 24,0%; 40,3%,  $I^2=35,8%$ ). Należy zaznaczyć, że wnioskodawca chcąc uniknąć przyjęcia odsetka odpowiedzi na leczenie na poziomie 0% od momentu rozpoczęcia terapii do momentu oceny w 3. miesiącu, przyjął że średni – przypadający na okres od rozpoczęcia terapii do 3 miesięcy – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniesie 16% (oszacowane jako 0% w momencie rozpoczęcia terapii + 31,9% w 3. miesiącu )/2).

Wnioskodawca w oparciu o badania (m.in. Hanno 1997, Nieckel 2005) założył, iż odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów kontynuujących leczenie ponad 3 miesiące terapii jest wyższy. Z tego względu na podstawie badania Hanno 1997 oszacowano względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w czasie 60 miesięcy (szczegóły AE wnioskodawcy str. 18-19).

Następnie biorąc po uwagę wyniki metaanalizy oraz oszacowany względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wnioskodawca oszacował skuteczność PPS w kolejnych cyklach modelu. Analogicznie do oszacowań odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w czasie 3 miesięcy oszacowano średnią skuteczność PPS w dalszych cyklach leczenia modelu przyjmując liniowy wzrost. Wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Skuteczność terapii PPS uwzględniona w modelu

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

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie		
			Odpowiedź przypisana do końca cyklu	Odpowiedź przypisana do początku cyklu	Średnia (liniowy wzrost odpowiedzi w ciągu cyklu, wartości przyjęte w modelu)
6	24-30	1,45	44,8%	46,4%	45,6%
7+	30-60	1,45	46,4%	46,4%	46,4%

PPS – pentozanu wielosiarczan sodowy

- Skuteczność BSC

W modelu przyjęto brak skuteczności komparatora.

### Przerwanie leczenia

Wnioskodawca dla pierwszych 6 miesięcy terapii uwzględnił w modelu odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników z badania Hanno 1997 (10,6% w mies. 0-3 i 1,4% w mies. 3-6).

Skuteczność PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii przyjęto na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej z uwzględnieniem korekty o względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (patrz Tabela 17).

Zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w dalszych miesiącach (12-60 mies.) przyjęto analogicznie dla stopnia zmniejszania liczby pacjentów zgodnie z danymi z badania Hanno 1997 osiągając w 60. miesiącu odsetek kontynuujących równy 9% (wynik oszacowany przez zespół ERG (ang. Evidence Review Group) na potrzeby angielskiej analizy w oparciu o wyniki z badania Hanno 1997 – NICE 2019).

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w modelu odsetki pacjentów z rozróżnieniem na stany w modelu w poszczególnych cyklach.

**Tabela 18. Odsetki pacjentów przyjęte w modelu z rozróżnieniem na stany w modelu**

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wśród leczonych* (%)	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię PPS	Odsetek pacjentów z modelu		
				Leczenie – odpowiedź na leczenie (%)	Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie (%)	Brak leczenia – brak odpowiedzi na leczenie (%)
1	0-3	16,0	89,4**	16,0	73,4	10,6
2	3-6	33,4	88,0**	33,4	54,6	12,0
3	6-12	36,9	35,0***	35,0	0	65,0
4	12-18	40,7	23,2^	23,2	0	76,8
5	18-24	43,7	18,4^	18,4	0	81,6
6	24-30	45,6	14,4^	14,4	0	85,6
7	30-36	46,4	14,0^	14,0	0	86,0
8	36-42	46,4	13,6^	13,6	0	86,4
9	42-48	46,4	11,9^	11,9	0	88,1
10	48-54	46,4	10,1^	10,1	0	89,9
11	54-60	46,4	9,0^^	9,0	0	91,0

\* W oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg Hanno 1997

\*\* W oparciu o Hanno 1997

\*\*\* Odpowiedź mierzona w 6. miesiącu; w oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg Hanno 1997

^ Względna redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię analogiczna do Hanno 1997

^^według NICE 2019

PPS – pentozanu wielosiarczan sodowy

Wnioskodawca w ramach alternatywnego wariantu w analizie wrażliwości przyjął zamiast względnej redukcji odsetka pacjentów przerywających leczenie analogicznie do Hanno 1997, redukcję odsetka pacjentów przerywających terapię równą redukcji odsetka w badaniu Hanno 1997 (szczegóły przyjętych wartości w modelu w ramach scenariusza dodatkowego znajdują się AE wnioskodawcy na str. 22-23, tabela 6).

W modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych (do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą ból głowy, zawroty głowy, biegunka, nudności oraz ból brzucha).

### Charakterystyka populacji

W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. wiek początkowy oraz odsetek kobiet na podstawie badań: Sant 2003, Parsons 1987, Mulholland 1990 i Parsons 1993. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu.

**Tabela 19 Średnia masa ciała pacjentów**

Parametr	Wartość parametru
Wiek początkowy	44 lata (SD=15,1)
Odsetek kobiet	92,4% (zakres 89,1% - 96,6%)

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

### Uwzględnione koszty

#### Koszt leku

Opakowanie jednostkowe leku zawiera 90 kapsułek po 100 mg. W modelu przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL Elmiron tj. 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg 3 razy na dobę. Powyższe dawkowanie jest zgodne z charakterystyką włączonych do analizy badań klinicznych. Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%. Z uwagi na sposób podania leku (przyjęcie doustne), założono, że nie jest wymagane żadne świadczenie związane z podaniem leku.

Wnioskowana cena zbytu netto leku wynosi [redacted], a cena hurtowa brutto [redacted]. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy roczny koszt terapii lekiem Elmiron dla 1 pacjenta wynosi [redacted].

**Tabela 20. Koszty jednostkowe leku Elmiron**

Lek	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Jednostkowy koszt NFZ [PLN]	Roczny koszt leku dla 1 pacjenta dla NFZ* [PLN]
Elmiron	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WLF – wysokość limitu finansowania, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

#### Koszty związane z programem lekowym

[redacted] Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej przyjęto na poziomie 47,08 PLN.

Z uwagi na przypadki rozpoznania makulopatii barwnikowej u pacjentów przyjmujących lek Elmiron długotrwale, przyjęto w modelu, że pacjent leczony PPS będzie odbywał [redacted] w roku. Wnioskodawca przyjął koszt jednostkowy wizyty w poradni okulistyki na poziomie 79,05 PLN.

Ponadto w modelu przyjęto, że kontrola przebiegu leczenia z zastosowaniem PPS będzie miała miejsce w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego, której koszt przyjęto na poziomie 108,16 PLN.

Z uwagi na fakt, że brak jest programu lekowego, którego koszt ryczałtu rocznego diagnostyki w programie lekowym można byłoby odnieść do niniejszego problemu zdrowotnego, wnioskodawca roczny ryczałt w modelu przyjął na poziomie 267,82 PLN tj. jako [redacted].

Szczegóły przyjętych w modelu kosztów zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Koszty świadczeń w ramach programu lekowego przyjętych w modelu**

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16



Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia [PLN]
Nie dotyczy <sup>1</sup>	Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiarczanem pentozanu sodu – ryczałt roczny	267,82
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00*

<sup>1</sup> Zostanie ustalone w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Elmiron

\* Wartość zaczerpnięta z modelu. Na str.28, tabela 11 AE wnioskodawcy podano błędną wartość kosztu świadczenia 5.08.07.0000023, natomiast w modelu została zaimplementowana poprawna wartość

Należy wskazać, że zapisy programu lekowego uwzględniają, że w ramach kwalifikacji do programu lekowego należy wykonać cystoskopowe badanie z hydrodystensją diagnostyczną. Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego założył że ww. badanie zostanie przeprowadzone w ramach procesu diagnostycznego poprzedzającego diagnozę śródmiąższowego zapalenia pęcherza, a więc nie uwzględnił kosztu takiego badania w kosztach programu lekowego. Jednakże w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testuje wariant, w którym uwzględni koszt ww. badania w ramach kwalifikacji do programu lekowego (koszt badania 232,00 PLN).

### Użyteczność

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł publikacji zawierających wartości użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu. Jednakże w toku prac wnioskodawca zdecydował, że najwłaściwszym będzie wykorzystanie danych o użyteczności z publikacji Cervigni 2017 (wykluczonej na etapie analizy pełnych tekstów), ponieważ jako jedyna zawierała oszacowania użyteczności metodą EQ-5D. Badanie Cervigni 2017 obejmowało pacjentów z IC/BPS leczonych kwasem hialurownowym + siarczanem chondroityny i dimetylosulfotenkiem. Z uwagi na fakt, że ww. publikacja nie zawiera użyteczności z rozróżnieniem na pacjentów z odpowiedzią na leczenie i bez odpowiedzi na leczenie, wykorzystano zależność pomiędzy użytecznością i oceną objawów w skali ICSI (skala O'Learego-Sant'a), tak jak zrobiono to w analizach ekonomicznych SMC 2019 i NICE 2019. W ww. analizach nie upubliczniono wartości użyteczności jednak wskazano, że wartości te były uzależnione od oceny symptomów w skali ICSI i odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zależność wyznaczono na podstawie badania ankietowego). Finalnie zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawcy średnia użyteczność w populacji chorych w kolejnych cyklach modelu zmieniała się wraz ze zmianą średniej liczby punktów według ICSI, która zmieniała się zgodnie z malejącym odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Zależność pomiędzy GRA (ang. global response assessment) oraz ICSI wyznaczono z wykorzystaniem regresji liniowej i danych z badania Sant 2003 (szczegóły w AE wnioskodawcy tabela 12 str. 30). Przyjęto, że wzrost odsetka pacjentów z GRA o 10% powoduje redukcję średniej liczby punktów według skali ICSI o 0,81513 punktów. Następnie z wykorzystaniem regresji liniowej dla modelu liniowego w oparciu o dane z Cervigni 2017 wyznaczono zależność pomiędzy ICSI oraz wartością użyteczności (szczegóły AE str. 32). W poniższej tabeli zestawiono użyteczności oszacowane dla poszczególnych cykli modelu.

Tabela 22. Wyniki oszacowań użyteczności dla poszczególnych cykli modelu

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

Miesiące	PPS				BSC			
	Odsetek pacjentów z GRA	ICSI	ICSI z korektą do połowy cyklu	Użyteczność	Odsetek pacjentów z GRA <sup>1</sup>	ICSI	ICSI z korektą do połowy cyklu	Użyteczność
54-60	0,096	-	13,52	0,200	0,00	14,30 <sup>4</sup>	14,30 <sup>4</sup>	0,151

Skróty: BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), GRA – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. global response assessment), ICSI – wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (ang. Interstitial Cystitis Symptom Index), PPS – pentozanu wielosiarczan sodowy

<sup>1</sup> Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego przyjęto brak skuteczności ocenionej w ramach GRA dla komparatora.

<sup>2</sup> W oparciu o wartość wyjściową dla PPS z badania *Sant 2003*

<sup>3</sup> Ocena po 24 tygodniach dla porównania PPS vs BSC: -2,6 dla PPS i -1,7 dla BSC; w oparciu o badanie *Sant 2003*

<sup>4</sup> Jako komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego przyjęto brak skuteczności ocenionej w ramach GRA dla komparatora. Jednak przy szacowaniu użyteczności uwzględniono zmianę ocenioną przez parametr ICSI (co jest założeniem konserwatywnym, na korzyść komparatora). Przyjęto, że zmiana w ocenie objawów choroby nie utrzyma się i powróci do stanu wyjściowego (w pracy angielskiej przedstawiono opinię eksperta klinicznego, według której ewentualna odpowiedź na leczenie przy BSC nie utrzyma się dłużej niż 3 miesiące).

## Inne

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy opisano założenia i sposób oszacowań utraty produktywności spowodowanej bólem pęcherza, które wykorzystano do oszacowań z perspektywy społecznej (str. 25-26 AE wnioskodawcy), która nie została przedstawiona w niniejszej analizie.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Z uwagi na fakt, iż wniosek obejmuje objęcie refundacją leku Elmiron w ramach programu lekowego i jest bezpłatny dla pacjenta, wyniki oszacowań z perspektywy NFZ są tożsame z perspektywą wspólną.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania terapii lekiem Elmiron z BSC z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ	
	PPS	BSC
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	41 738	
Efekt [QALY]	1,154	0,759
Efekt inkrementalny [QALY]	0,395	
ICUR [PLN/QALY]	105 620	

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PPS – pentozanu wielosiarczan sodowy, QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w horyzoncie 5-letnim zastosowanie leku Elmiron we wnioskowanej populacji w miejsce BSC jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Elmiron, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z perspektywy NFZ wynosi

W związku z brakiem refundowanego komparatora **nie zachodzą okoliczności**, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe w analizie wnioskodawcy odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w § 5 ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości testując 22 warianty zakładające zmienność niepewnych parametrów m.in. redukcję liczby wizyt urologicznych czy też odsetek pacjentów przerywających leczenie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wartości współczynnika ICUR ma przyjęcie wariantu zakładającego spadek użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym. Wówczas współczynnik ICUR zwiększy się o 33% w porównaniu z wariantem podstawowym.

Natomiast wariant analizy wrażliwości, który w największym stopniu wpływa na spadek współczynnika ICUR to wariant zakładający wzrost użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym. W przypadku ww. wariantu współczynnik ICUR zmniejszy się o 20% w porównaniu z wariantem podstawowym.

Niezależnie od testowanego parametru współczynnik ICUR w każdym wariantcie pozostawał poniżej progu opłacalności. Szczegółowy opis przyjętych założeń w ramach analizy wrażliwości zawiera AE wnioskodawcy na str. 36-38, tabela 15.

**Tabela 24 Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego: analiza wrażliwości wnioskodawcy**

Wariant analizy	Wartość parametru	Wydatki inkrementalne		
		ICUR	% zmiany*	Cena progowa [PLN]
<b>Analiza podstawowa</b>	-	<b>105 620</b>	-	
Skuteczność	Minimum	115 580	9	
Skuteczność	Maksimum	97 240	-8	
Poradnia urologiczna– liczba wizyt rocznie		105 500	0	
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie		105 740	0	
Inne poradnie– liczba wizyt rocznie		105 552	0	
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie		105 687	0	
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej– BSC vs PPS		105 500	0	
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej– BSC vs PPS		105 740	0	
Przerwanie leczenie	+25%	98 176	-7	
Przerwanie leczenie	-25%	105 877	0	
<b>Użyteczności</b>	<b>0,75</b>	<b>140 827</b>	<b>33</b>	
<b>Użyteczności</b>	<b>1,25</b>	<b>84 496</b>	<b>-20</b>	
Użyteczność** wartości użyteczności na podstawie publikacji Cervigni 2017	Wariant dodatkowy	115 762	10	
Stopa dyskontowa – koszty	0	110 496	5	
Stopa dyskontowa – wyn ki zdrowotne	0	99 853	-5	
Stopa dyskontowa – wyn ki zdrowotne	0,05	108 065	2	
Stopa dyskontowa – koszty i wyniki zdrowotne	0	104 463	-1	

Wariant analizy	Wartość parametru	Wydatki inkrementalne		
		ICUR	% zmiany*	Cena progowa [PLN]
Horyzont	4 lata	111 927	6	
Horyzont	10 lat	115 751	10	
Przerwanie leczenia – wariant dodatkowy (w miesiącach 12-60 redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg Hanno 1997)	Wariant dodatkowy	109 187	3	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (dodany koszt cystoskopii 232,00 zł)	Wariant dodatkowy	106 207	1	

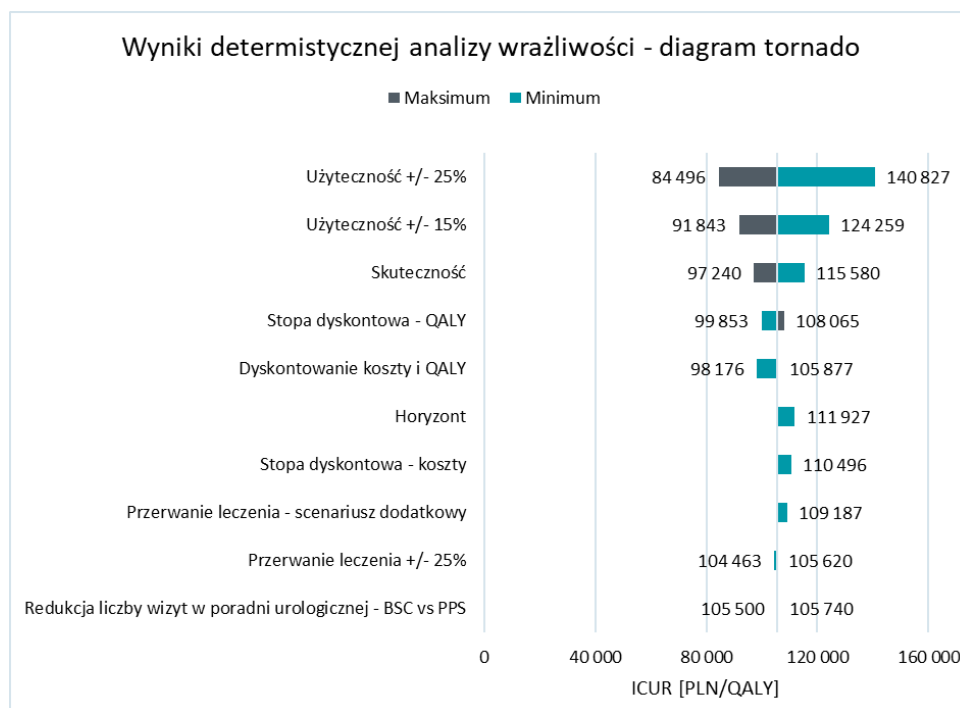
\* oszacowania analityków Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy

\*\* Wnioskodawca w modelu przyjął na podstawie Cervigni 2017, że wartość 0,25 będzie odpowiadać użyteczności dla stanu braku odpowiedzi na leczenie, natomiast wartość 0,65 będzie odpowiadać użyteczności dla stanu odpowiedzi na leczenie. (szczegóły w Uzupełnieniu analizy wnioskodawcy na str. 11)

^zgodnie z modelem elektronicznym wnioskodawcy

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)

Poniżej zaprezentowano diagram tornado dla wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ w zakresie wyników ICUR.

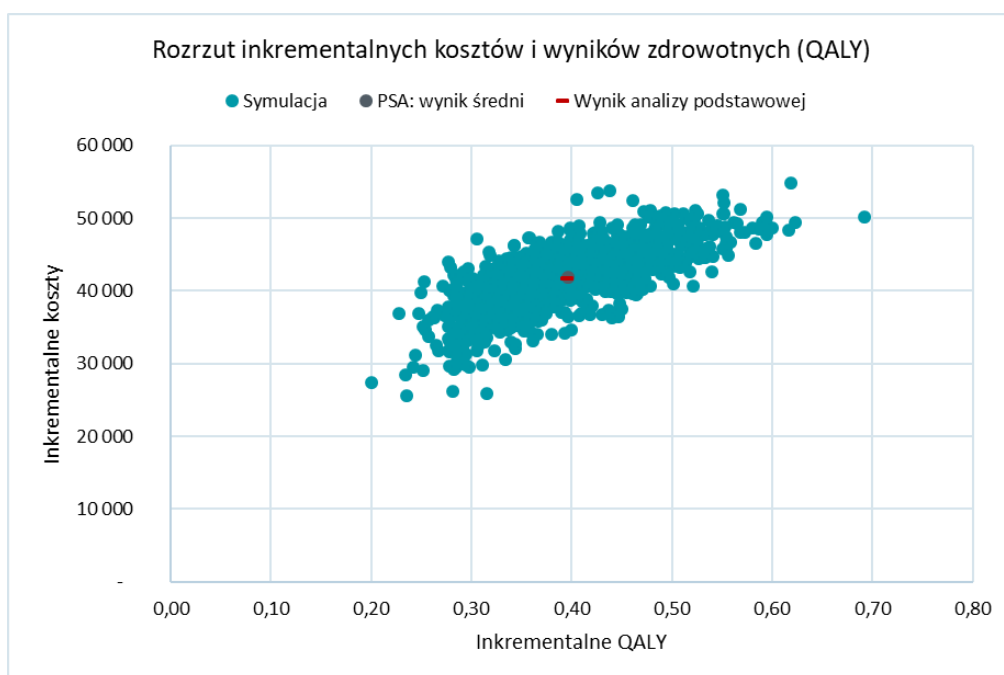


Rysunek 2. Wyniki analizy deterministycznej – diagram tornado, wyniki ICUR

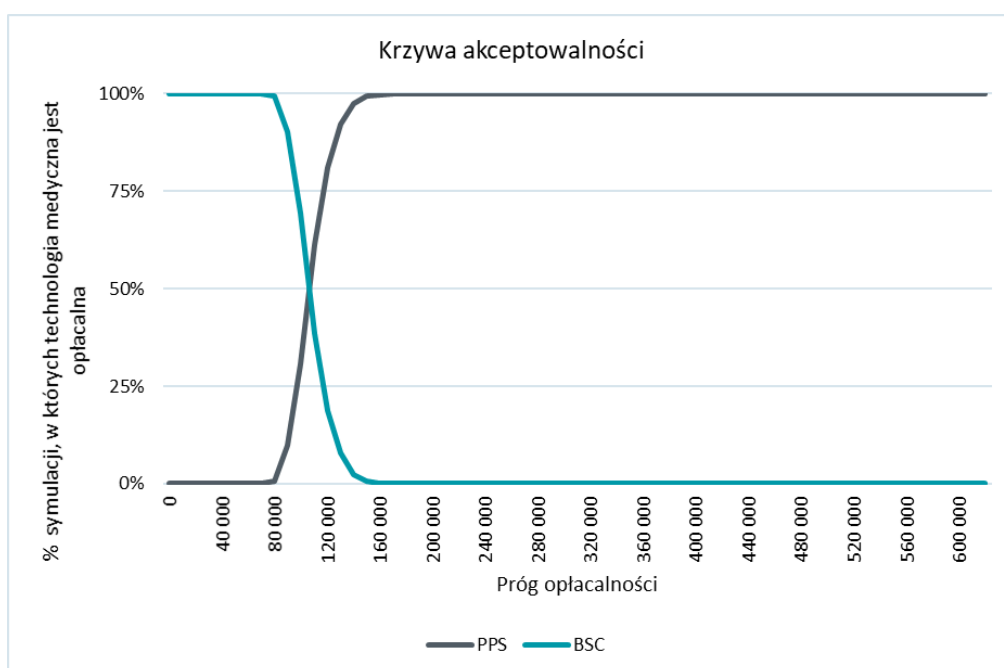
**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Wnioskodawca w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględnił różne rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów: użyteczności, skuteczności, stóp dyskontowych, przerwania leczenia. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń zaprezentowano w rozdziale 2.5 na str. 36-38 AE wnioskodawcy. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1 000 iteracji.





Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ– krzywa akceptowalności

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC 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. Pomimo iż ww. leki nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu, amitryptylina jest refundowana w leczeniu bólu i może łagodzić objawy związane z zespołem bolesnego pęcherza moczowego. Biorąc pod uwagę, powyższe, a także opinię eksperta dr. Cezarego Torz (szczegóły rozdz. 243.6), zdaniem analityków Agencji ww. terapie powinny zostać uwzględnione przynajmniej jako element terapii BSC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Oszacowania analizy ekonomicznej oparto na dowodach z niższego poziomu dowodów naukowych niż RCT, które zostały włączone do analizy głównej AKL. Należy jednak zaznaczyć, że badania włączone do analizy głównej AKL mają znacznie krótszy okres obserwacji w porównaniu z badaniem obserwacyjnym.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął 5-letni horyzont analizy, który zakłada, że po 5 latach leczenia 9% pacjentów pozostanie w programie lekowym. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował dłuższy horyzont (10-letni), w którym wszyscy pacjenci zakończą terapię w ramach programu lekowego. Niemniej analiza wrażliwości nie wykazała istotnego wpływu wydłużenia horyzontu na wynik ICUR (wzrost o 10% w porównaniu z analizą podstawową).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeгляд użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo, niemniej dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej oszacował wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o dane z badania Cervigni 2017, niespełniającego kryteriów włączenia do analizy. W ramach oszacowań wykorzystano zależność pomiędzy wynikiem ICSI oraz wartością użyteczności. Analiza wrażliwości wykazała, iż zmiana tego parametru w największym stopniu wpływa na zmienność uzyskanych wyników.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń modelu.



### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przyjął brak skuteczności dla BSC (BSC rozumiane jako brak aktywnego leczenia). Zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, np.: Sant 2003, powyższe założenie jest nieuzasadnione. W ww. badaniu 13% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie w ramieniu placebo, z tego względu należałoby uwzględnić odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź przy zastosowaniu placebo.
- Zdaniem analityków Agencji przyjęcie BSC rozumianego jako brak jakiegokolwiek leczenia jako komparatora jest niezasadne, ponieważ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej pacjenci z zespołem bolesnego pęcherza moczowego otrzymują rekomendowane leczenie objawowe, które jest refundowane w wybranych objawach występujących u pacjentów z analizowanym wskazaniem m.in. leki przeciwbólowe i przeciwhistaminowe. Należy wskazać, że przy uwzględnieniu powyższych terapii jako BSC oraz przyjęciu ich skuteczności, inkrementalny efekt uzyskiwany po zastosowaniu PPS prawdopodobnie będzie niższy niż oszacowany w ramach niniejszej analizy. Z uwagi na powyższe oszacowania przeprowadzone przez wnioskodawcę najprawdopodobniej nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 46-48 analizy ekonomicznej):

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

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

#### Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął, że w kolejnych cyklach leczenia odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie rośnie, tj. przyjęto, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wzrasta do 12 miesiąca od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem PPS. Wnioskodawca w uzupełnieniach analizy wskazuje, że powyższe założenie oparte jest m.in. na danych z badania Hanno 1997. Należy w tym miejscu wskazać, że w badaniu Hanno 1997 pacjenci, którzy nie doświadczyli zdarzeń niepożądanych lub nie zrezygnowali z badania z innych powodów, przez cały czas trwania badania przyjmowali lek Elmiron, podczas gdy w analizowanym programie lekowym, jeżeli pacjent nie uzyska odpowiedzi na leczenie w ciągu 6 mies., nie może kontynuować terapii. Z tego względu zgodnie z treścią programu pacjenci, którzy nie uzyskują 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 i zdaniem analityków nie będzie miało odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej. Co więcej, w ramach analizowanego programu lekowego, warunkiem kontynuacji terapii po 6 mies. jest uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w badaniu Hanno 1997 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie co najmniej umiarkowanej odpowiedzi „ang. moderate”. Różnice w definicji odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniem a analizowanym programem lekowym wpływa na fakt, iż przeprowadzone przez wnioskodawcę oszacowania w oparciu o dane z badania Hanno 1997 są obciążone niepewnością. Zdaniem analityków, zasadne byłoby przeprowadzenia wariantu analizy ekonomicznej w oparciu o dane z badań klinicznych, z ekstrapolacją danych w dłuższym horyzoncie.

- *Modelowanie wymagało uwzględnienia danych uzyskanych w długim horyzoncie obserwacji. W randomizowanych badaniach klinicznych nie oceniono prawdopodobieństwa przerwania terapii*

w długim horyzoncie czasu. (...) Spośród publikacji opisujących prawdopodobieństwo przerwania terapii w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące wybrano publikację Hanno 1997, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono największą liczbę chorych (2 809 pacjentów), wyniki przedstawiono z największym stopniem szczegółowości, a horyzont czasowy był wystarczająco długi (powyżej 60 miesięcy) w porównaniu z horyzontem czasowym niniejszej analizy ekonomicznej (5 lat). Należy mieć na uwadze, że w każdej z rozważanych publikacji odsetek dyskontynuacji może być zawyżony w stosunku do scenariusza refundacji PPS, gdyż część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku (...) Wobec powyższego korzystanie jedynie z badań długookresowych dostarczyłoby danych niezgodnych z przewidywaną praktyką kliniczną w zakresie monitorowania efektów terapii. Optymalnym rozwiązaniem było: dla pierwszych 6 miesięcy terapii uwzględnienie odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; uwzględnienie skuteczności PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii; dla dalszych miesięcy uwzględnienie prognozowanego trendu w odsetku pacjentów kontynuujących terapię. (...) W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji odsetka pacjentów kontynuujących terapię o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (produkt leczniczy elmiron pozostawał technologią medyczną kosztowo efektywną).

- (...) W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z BPS przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności. Nie odnaleziono użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu. W przeglądzie użyteczności na etapie analizy pełnych tekstów wykluczono dwie publikacje: Cervigni 2017, Arlandis 2018. W publikacjach przedstawiono użyteczności w populacji chorych na IC/BPS jednak użyteczności nie odpowiadały stanom zdrowia wyróżnionym w niniejszej analizie ekonomicznej. (...)
- Zweryfikowano również użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych nie upubliczniono wartości użyteczności (SMC 2019 oraz NICE 2019). Trzecia z odnalezionych analiz ekonomicznych wchodziła w skład badania Cervigni 2017. W publikacjach SMC 2019 oraz NICE 2019 podano informację, że wykorzystano użyteczności pochodzące z nieopublikowanych wyników badania ankietowego przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. (...) W analizach ekonomicznych SMC 2019 oraz NICE 2019 uwzględniono rzeczoną zależność pomiędzy użytecznością i liczbą punktów według oceny ICSI z badania ankietowego, przy czym uwzględniono jednocześnie zależność pomiędzy liczbą punktów według oceny ICSI i odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie (jako głównym kryterium oceny skuteczności). Wobec powyższego w niniejszej analizie zdecydowano o wykorzystaniu danych z publikacji Cervigni 2017, gdyż jest to jedyna publikacja, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS. (...) W modelu wykorzystana została również zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI oraz odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. (...)

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Z tego względu oszacował wartości użyteczności przyjmując pewne założenia m.in. przyjęto zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI oraz odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Wartości oszacowane przez wnioskodawcę mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności.

- Objawy zespołu bolesnego pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego. Wobec powyższego – zgodnie z Wytycznymi HTA – zasadne było przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, obejmujące koszty utraconej produktywności. Analizę z perspektywy społecznej przeprowadzono, jako drugą analizę dodatkową. W świetle Wymagań minimalnych oraz Wytycznych HTA obligatoryjne jest przeprowadzenie analizy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednio. Perspektywy NFZ i pacjenta nie uwzględniają zatem kosztów społecznych, które u w populacji chorych na BPS stanowią bardzo kluczowy aspekt socjoekonomiczny. Wobec powyższego wydaje się zasadne aby wyniki z perspektywy społecznej stanowiły integralną część interpretacji wyników całej analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez testowanie zerowych i skrajnych wartości parametrów oraz powtarzalności wyników.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji zewnętrznej, zachowano zgodność pomiędzy wynikami modelowania i wynikami badań klinicznych.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: Cervigni 2017, SMC 2019 oraz NICE 2019. Należy jednak wskazać, że badanie Carvigni 2017 dotyczy oceny zastosowania kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny, a nie PPS, dlatego w ramach niniejszego raportu opisane zostały dwie analizy: SMC 2019 oraz NICE 2019. Charakterystyka i wyniki badania Cervigni 2017 zostały opisane w AE wnioskodawcy na str. 54-57 tabela 24.

**Tabela 26. Charakterystyka i wnioski z analiz ekonomicznych SMC 2019 oraz NICE 2019**

Parametr	SMC 2019	NICE 2019
Oceniane wskazanie	IC/BPS charakteryzujący się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych (analiza podstawowa)	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.
Interwencja	PPS	
Komparator	instalacja dopęcherzowa (Uracyst®); w ramach analizy dodatkowej, jako komparator uwzględniono BSC.	instalacja dopęcherzowa; w ramach analizy dodatkowej, jako komparator uwzględniono BSC (chorzy, u których instalacja dopęcherzowa nie jest wskazana albo nie jest tolerowana).
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności	
Horyzont	20 lat	
Wiek wyjściowy pacjentów	Wiek wyjściowy: 45,6 r.ż.	Kobiety w wieku 18 lat lub starsze.
Skuteczność i bezpieczeństwo	PPS vs instalacja dopęcherzowa <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki analizy pośredniej (przez wspólny komparator placebo);</li> <li>• Uwzględniono wyniki meta-analizy w ocenie GRA (ogólna odpowiedź na leczenie);</li> <li>• PPS: w meta-analizie uwzględniono 4 badania RCT (vs placebo) – Sant 2003, Parsons 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993;</li> <li>• Wyniki meta-analizy (metoda Buchera); % pacjentów z odpowiedzią GRA; w 6. miesiącu): placebo RR= 15,8%; PPS vs placebo RR=2.09 (95% CI: 1.47-2.97) (GRA dla PPD=33,1%), instalacja vs placebo RR=1.39 (95% CI: 0.89-2.17) (GRA dla instalacji=22%);</li> <li>• Przerwanie leczenie: w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997.</li> <li>• Przyjęto śmiertelność opartą na tablicach trwania życia w ogólnej populacji Szkocji</li> </ul>	
Uwzględnione koszty	Uwzględniono koszty leków, koszty związane z instalacją (SMC 2019: Cystistat®, Hyacyst®), koszty zabiegów związanych z leczeniem, koszty późniejszego leczenia i koszty operacji (w analizie wrażliwości). Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (stratyfikacja zużycia zasobów według wyników wyrażonych w ICSI (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)). Uwzględniono redukcję kosztu PPS wynikającą z PAS (Patient Access Scheme).	
Użyteczności	Wyniki niepublikowanego badania: użyteczność w stanach – przed oceną odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie; z rozróżnieniem czy instalacja dopęcherzowa była przeprowadzona w ciągu ostatnich 6 miesięcy. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uwzględniono zależność pomiędzy EQ-5D-5L i ICSI; uwzględniono zależność pomiędzy ICSI i GRA (jako głównym parametrem oceny skuteczności);</li> <li>• Narzędzie pomiaru EQ-5D-5L;</li> </ul>	

Parametr	SMC 2019	NICE 2019
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto na takim samym poziomie dla PPS i instalacja dopęcherzowej.</li> <li>• Nie podano wartości przyjętych użyteczności</li> </ul>	
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>	<p>Wyniki z uwzględnieniem PAS: PPS jest terapią dominującą w porównaniu z instalacją dopęcherzową (jest terapią tańszą i skuteczniejszą).</p> <p>PPS vs BSC = £24 082 / QALY (128 966 PLN/QALY*)</p>	<p>Analiza wnioskodawcy (z uwzględnieniem PAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPS vs instalacja dopęcherzowa = PPS jest terapią dominującą (PPS jest terapią tańszą i skuteczniejszą)</li> <li>• PPS vs BSC = £52 264 / QALY (279 889 PLN/QALY*)</li> <li>• Analiza przeprowadzona przez ERG (Evidence Review Group) (z uwzględnieniem PAS):</li> <li>• PPS vs instalacja dopęcherzowa = £14 418 / QALY (77 213 PLN/QALY*)</li> <li>• PPS vs BSC = £50 740 / QALY (271 728 PLN/QALY*)</li> </ul>
<b>Wnioski</b>	<p>PPS jest wskazany we wskazaniu bardzo rzadkim, wobec czego SMC zaakceptował ograniczenia analizy ekonomicznej (analiza pośrednia, ekstrapolacja wyników na horyzont 20 lat).</p>	<p>Refundacja jest rekomendowana pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak poprawy po zastosowaniu innych farmakoterapii doustnych</li> <li>• PPS nie będzie stosowany w skojarzeniu z instalacją dopęcherzową</li> <li>• wcześniejsze leczenie z zastosowaniem instalacji nie zostało przerwane w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie</li> <li>• PPS będzie stosowany w ramach opieki specjalistycznej</li> <li>• wprowadzona zostanie umowa handlowa z wnioskodawcą (potencjalna umowa podziału ryzyka).</li> </ul>

\* przeliczono w oparciu o średnie kursy walut obcych na stronie Narodowego Banku Polskiego na dzień 5.08.2021, źródło: <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> (data dostępu: 5.08.2021 r.)

Skróty: BPS – zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. bladder pain syndrome), BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care), EQ-5D-5L – kwestionariusz oceny jakości życia, ERG - Evidence Review Group, GRA – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. global response assessment), IC – śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. interstitial cystitis), ICSI – IC Symptom Index (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego), NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, PAS – porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. patient access scheme), PPS – polisarczan pentozanu sodu, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years), RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SMC - Scottish Medicines Consortium

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Elmiron (polisarczan pentozanu sodu, PPS) 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania wnioskowanego leku z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.

Oszacowania wariantu podstawowego analizy użyteczności-kosztów wykazały, że zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC w horyzoncie 5-letnim jest [ ] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY.

Oszacowania deterministycznej analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wzrost wartości współczynnika ICUR ma przyjęcie wariantu zakładającego spadek użyteczności o 25% w porównaniu

z wariantem podstawowym. Wówczas współczynnik ICUR zwiększył się o 33% w porównaniu z wariantem podstawowym. Natomiast wariant analizy wrażliwości, który w największym stopniu wpływa na spadek współczynnika ICUR to wariant zakładający wzrost użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym (obniżenie ICUR o 20% w porównaniu z wariantem podstawowym).

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził wariant oszacowań z uwzględnieniem dłuższego, 10-letniego horyzontu analizy, w którym wszyscy pacjenci zakończą terapię lekiem Elmiron. Oszacowania ww. wariantu wskazują, że zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC jest [redacted] i skuteczniejsze, a oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 115 751 PLN/QALY. W przypadku przyjęcia 10-letniego horyzontu wartość ICUR zwiększyła się o 10% w porównaniu z wartością ICUR oszacowanym w horyzoncie 5-letnim.

W opinii Agencji oceniającej analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Należą do nich m.in. przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie powyżej 6 mies., przyjęcie braku skuteczności dla BSC oraz brak analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Elmiron w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama, gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania produktu Elmiron nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Elmiron nie jest refundowany w populacji docelowej ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Elmiron będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

##### Warianty analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów: przerwanie leczenia, liczby wizyt u urologa, w poradni urologicznej i innych, skuteczność leczenia.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. Dane dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na „*Interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce*”. Dokument opracowany został w ramach Advisory Board (06.2020 r.). Zgodnie z informacją przedstawioną w analizie dokument ten nie będzie publikowany do czasu ukończenia raportu HTA stanowiącego załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Elmiron.

W dokumencie tym przedstawiono oszacowania przeprowadzone w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne.



W wariantach minimalnym i maksymalnym jako możliwy zakres liczebności populacji przyjęto zakres danych przedstawionych w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii przytoczonych w Stanowisku Rady Przejrzystości 29/2018, wskazujący, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych.

### Udziały w rynku

Wnioskodawca, na podstawie opinii eksperckiej [redacted] przyjął, iż w scenariuszu nowym udział produktu leczniczego Elmiron w populacji docelowej [redacted]

Przyjęto, że pacjenci stopniowo wchodzi do terapii: 50% pacjentów przypadających na dany rok rozpoczyna terapię w I półroczu, pozostałe 50% pacjentów rozpoczyna terapię w II półroczu.

### Koszty, skuteczność kliniczna

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oparte są na założeniach analizy ekonomicznej, w związku z powyższym dane wejściowe omówiono w rozdziale 5.1.2 AE.

### Dawkowanie

Dawkowanie PPS przyjęto na poziomie 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę i jest zgodne z dawkowaniem zaprezentowanym w ChPL.

### Grupa limitowa

[redacted] Powyższe jest zgodne z zapisami art. 15. ust. 2 ustawy o refundacji.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	742			99	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*na podstawie liczby opakowań produktu leczniczego Elmiron sprowadzonego w ramach importu docelowego [redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
	Scenariusz istniejący				
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty inne niż koszty PPS	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty inne niż koszty PPS*	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty inne niż koszty PPS*	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■

PPS – polisiarczan pentozanu sodu

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Wnioskodawca oszacowania populacji docelowej opartą na niepublikowanym konsensusie ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r.</p> <p>Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie. Oszacowana na podstawie opinii eksperckiej liczba pacjentów, którzy mogli by stosować wnioskowaną technologię wynosi od 88 tys. do 132 tys. Natomiast według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, dr hab. n. med. A. Antoniewicza otrzymanej na potrzeby zlecenia OT.4311.8.2018 globalna liczba leczonych w Polsce mieścić się może w przedziale od ok. 300 do 1000. Zdaniem konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii, dr P. Maciukiewicza „chorobowość/zapadalność stanowi ok. 30% populacji kobiet.”</p> <p>Jednocześnie według danych NFZ za lata 2018 – 2020 liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego wynosiła od w 2019 r. wynosiła 1968.</p> <p>Należy zauważyć, iż dane przekazane przez ankietowanych przez analityków Agencji ekspertów nie są spójne. Jednocześnie ze względu na trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 5-letni horyzont czasowy, w czasie którego dojdzie do ustalenia równowagi na rynku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnione w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca nie przedstawił danych potwierdzających takie podejście.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparator we wszystkich analizach obrał najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Niemniej, jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia można zastosować m.in.: amitryptylinę, hydroksyzynę i farmakoterapię dopęcherzową. Amitryptylina i hydroksyzyna nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu, ale mogą być stosowane w leczeniu objawów BPS (amitryptylina refundowana jest w leczeniu bólu).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na czas złożenia wniosku lek Elmiron był dostępny dla pacjentów w ramach importu docelowego. Dane NFZ pozwoliły jedynie na określenie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Powyższe dane nie umożliwiają określenia liczebności populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy przetestowano warianty minimalny i maksymalny przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych. Jak zaznaczyli autorzy zaleceń zespołu polskich ekspertów nie jest łatwo oszacować rozpowszechnienia IC/BPS. Trudności wynikają przede wszystkim z faktu historycznych zmian definicji IC/BPS.

W niniejszej analizie uwzględniono opinię wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów, według której w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów może wynosić 742 pacjentów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zakres 300 – 1 000. W sytuacji braku wyników badań epidemiologicznych dotyczących Polski, opinie ekspertów stanowią kluczowe i podstawowe źródło informacji.

- Skuteczność i bezpieczeństwo PPS

Uwzględniona została ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez badacza, jako ocena odpowiadająca realnej praktyce klinicznej, gdy o kontynuacji terapii może decydować lekarz specjalista. Odsetek pacjentów

z odpowiedzią na leczenie (w ocenie badacza) zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ocena została przeprowadzona po 3 miesiącach terapii.

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

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji odsetka pacjentów z odpowiedzią o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Wyniki nie odbiegały od wyników analizy podstawowej.

- Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

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

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

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

#### **Ograniczenia AWB według analityków Agencji:**

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń poza omówionymi w ramach analizy ekonomicznej i ocenie metodyki analizy.

### **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą zmienność poniższych parametrów:

- Liczebność populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny wnioskodawcy)
- Parametry kliniczne:
  - Skuteczność PPS (obliczenia przeprowadzono przy modyfikacji odsetka pacjentów z odpowiedzią o  $\pm 25\%$  w stosunku do wartości wyjściowej)
  - Prawdopodobieństwo przerwania leczenia (obliczenia przeprowadzono przy modyfikacji odsetka pacjentów kontynuujących terapię o  $\pm 25\%$  w stosunku do wartości wyjściowej)
- Zużycie zasobów:
  - Liczba wizyt w poradni urologicznej
  - Liczba wizyt w poradniach innych niż urologiczna.

Szczegółowy opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.5 AWB wnioskodawcy.

Oszacowania dla minimalnej oraz maksymalnej liczebności populacji docelowej tworzą warianty, odpowiednio minimalny oraz maksymalny wpływu na budżet.

Szczegółowy opis oraz wyniki w uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy**

Wariant analizy		Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [mIn PLN]				
		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Analiza podstawowa						
Liczebność populacji	min.					
	max.					
Skuteczność $\pm 25\%$	min.					
	max.					
Poradnia urologiczna – liczba wizyt rocznie						
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie						
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej – BSC vs PPS						
Przerwanie leczenia $\pm 25\%$	+25%					
	-25%^					
	wariant dodatkowy*					

\* wariant dodatkowy uwzględnia sytuację, gdy w miesiącach 12-60 redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg Hanno 1997

^ w wersji Word analizy dla wariantu gdzie o 25% więcej pacjentów przerywa leczenie wystąpił błąd pisarski uwzględniający wyniki dla parametru minimalnego wariantu dodatkowego. Dane dla wariantu +25% przedstawione w powyższej tabeli zostały zaczerpnięte z modelu Excel analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy nie zidentyfikowano błędów lub założeń, które wymagałyby korekty w ramach obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania 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 w ramach proponowanego programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Przede wszystkim podkreśla się wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartych na niepublikowanym konsensusie ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r. Podkreślając trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elmiron. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

[Redacted content]

[Redacted content]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Elmiron we wskazaniu: 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.08.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *elmiron*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji: 4 pozytywne (NICE 2019, NHS 2019, HAS 2018, Zorginstituut Nederland 2020) oraz 1 negatywną (NCPE 2019). Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się wyższą skuteczność PPS w porównaniu z placebo (NICE 2019, NHS 2019, Zorginstituut Nederland 2020) oraz możliwą niewiele większą skuteczność w porównaniu z instalacją dopęcherzową (NICE 2019). Francuska rekomendacja dodatkowo wskazuje, że konieczna jest ocena terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej (HAS 2018). W pozytywnych rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS jest nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC.

Irlandzka Agencja nie zarekomendowała objęcia refundacją leku Elmiron we wnioskowanej cenie (NCPE 2019).

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla terapii lekiem Elmiron w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji lub wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Produkt leczniczy pentozanu wielosiarczan sodowy jest rekomendowany jako opcja leczenia zespołu bolesnego pęcherza z glomerulacją lub wrzodami Hunnera u dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie odpowiada na leczenie standardowymi terapiami doustnymi</li> <li>• nie jest podawany w połączeniu z wlewami dopęcherzowymi,</li> <li>• nie przerwano żadnego wcześniejszego leczenia dopęcherzowego z powodu braku odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• będzie stosowany w opiece specjalistycznej</li> <li>• firma będzie dostarczać PPS zgodnie z uzgodnieniami commercial arrangement</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> zespół bolesnego pęcherza powoduje skrajny ból i poważnie wpływa na jakość życia. Leczenie jest wymagające i istnieje niezaspokojona potrzeba innych metod leczenia. (...) Badania kliniczne sugerują, że PPS może być skuteczniejszy w łagodzeniu bólu w porównaniu z placebo. Porównanie badań obejmujących BSC i instalacje dopęcherzowe sugerują, że PPS może mieć niewielką przewagę nad komparatorem. Nie jest jednak jasne jakie korzyści zapewnia terapia PPS, ponieważ leczenie to nie zostało porównane bezpośrednio z instalacją dopęcherzową, a dostępne dowody nie są wysokiej jakości. (...).</p> <p>W rekomendacji wskazano również, że PPS nie jest kosztowo-efektywny w porównaniu z BSC.</p>
NHS 2019 (Szkocja)		<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie PPS u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego i glomerulacją lub wrzodami Hunnera związane było z przynajmniej</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>umiarkowaną poprawą ogólnych objawów zespołu bolesnego pęcherza u znacznie większej liczby pacjentów w porównaniu z placebo.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że powyższe zalecenia mają na względzie konieczność uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), poprawiającego opłacalność PPS.</p>
<p><b>NCPE 2019</b> <b>(Irlandia)</b></p>		<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje finansowania PPS we wnioskowanej cenie.</p>
<p><b>HAS 2018</b> <b>(Francja)</b></p>		<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja rekomenduje finansowanie leku Elmiron, jednocześnie wskazuje, że konieczna jest ocena skuteczności terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej.</p> <p>Stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako nieznan. Proponowany poziom refundacji: 15%.</p>
<p><b>Zorginstituut Nederland</b> <b>(Niderlandia 2020)</b></p>		<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> (dotyczy ubezpieczonych pacjentów, lista 1B, lista 2)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> wykazano klinicznie istotną poprawę stanu pacjentów w badaniach kontrolowanych placebo po zastosowaniu PPS. Ponadto biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby pacjentów i pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów wykazano dodatkową korzyść kliniczną.</p> <p>Brak możliwości potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji pacjentów z IC/PBS oraz stwierdzenie u jakiego odsetka tych pacjentów występują glomerulacje lub zmiany Hunnera.</p>

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC Scottish Medicine Consortium



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.05.2021 r., znak PLR.4500.1231.2020.20.RBO (data wpływu do AOTMiT 28.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, kod EAN: 04260078520176

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Produkt leczniczy Elmiron podlegał ocenie Agencji w 2018 r. w ramach importu docelowego w zakresie zasadności wydawania zgód na refundację w dwóch wskazaniach pęcherz nadreaktywny oraz śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 29/2018), jak i Rekomendacja Prezesa (28/2018) były pozytywne we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego.

### Problem zdrowotny

Zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS/IC – painful bladder syndrome/IC – interstitial cystitis) należy do przewlekłych schorzeń zapalnych.

Nazewnictwo i definicja zespołu bolesnego pęcherza moczowego uległy licznym zmianom w ostatnich latach. Na początku zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) nosił nazwę śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (tj. IC – interstitial cystitis), co służyło opisowi jednostki chorobowej związanej z procesem zapalnym w pęcherzu. Dokładne poznanie etiopatogenezy choroby skutkowało wprowadzeniem terminu „zespół bolesnego pęcherza moczowego”. Termin „śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym i histologicznym.

Z powodu ciągłej ewolucji definicji BPS istnieje trudność w ustaleniu częstości występowania analizowanego schorzenia. Wyniki badań epidemiologicznych BPS są niespójne. U kobiet BPS/IC jest stwierdzany znacznie częściej niż u mężczyzn (od 3:1 do 10:1). Częstość występowania BPS/IC wynosi 52–500/100 tys. u kobiet w porównaniu z 8–41/100 tys. u mężczyzn, a zapadalność jest szacowana na 1,2/100 tys.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) wskazał 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, leczenia dopęcherzowego i leczenia chirurgicznego.

Tymczasem zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia oprócz PPS można zastosować przede wszystkim: amitryptylinę, hydroksyzynę, leki immunosupresyjne i farmakoterapię dopęcherzową. Pomimo iż ww. leki nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są stosowane w leczeniu objawów związanych z BPS.

Dodatkowo należy wskazać, że dr Cezary Torz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii jako technologie alternatywne dla leku Elmiron wskazał m.in. leki doustne, leki dopęcherzowe w tym iniekcje toksyny botulinowej, psychoterapię, dietę, operację.

Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji terapie takie jak amitryptylina i hydroksyzyna powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej technologii. Lek amitryptylina refundowany jest w bólu i bólu neuropatycznym. Natomiast leki zawierające hydroksyzynę są stosunkowo niedrogie, więc cena nie stanowi przeszkody w ich stosowaniu dla pacjenta.

W przypadku przyjęcia za ekspertem, że po objęciu refundacją lek Elmiron będzie stosowany wraz z innymi technologiami m.in. dietą i lekami przeciwbólowymi, część terapii mogłaby zostać uwzględniona jako element najlepszej terapii wspomagającej.



## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Elmiron w formie doustnej względem placebo. Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. (OR = 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48) (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) (Mulholland 1990, Parsons 1993) w przypadku stosowania leku Elmiron vs placebo. Metaanaliza badań Parsons 1993 i Mulholland 1990 wykazała ponadto istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania przez pacjentów leczonych PPS przez 3 mies. co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) w zakresie bólu, co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu, co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) i wystąpienia wzrostu objętości mikcji  $\geq 20$  cm<sup>3</sup>. Metaanaliza badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz.

Wnioskodawca zdecydował o dodatkowym przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości, w których uwzględnił dwa randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji oraz populacji: badanie Parsons 1987 oraz badanie Nickel 2015. Jedną z analiz przeprowadzono przy uwzględnieniu 4 badań – Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987 (zgodność w zakresie populacji), natomiast w drugiej uwzględniono 5 badań z włączeniem badania Nickel 2015. W ramach metaanalizy 4 RCT wykazano IS różnice na korzyść interwencji w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA, oceny poprawy bólu przez pacjenta i oceny poprawy parcia na mocz przez pacjenta. Metaanaliza 5 badań wykazała IS różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej w zakresie: ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (w tym również w ocenie nasilenia objawów w skali ISCI ( $\geq 30\%$  redukcja), ocenie pacjenta w zakresie poprawy bólu i parcia na mocz.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała IS różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. utrata pacjentów z badania oraz utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona w ramach analizy bezpieczeństwa analiza wrażliwości, uwzględniająca metaanalizę wyników Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Nickel 2015 potwierdziła wyniki uzyskane w analizie podstawowej.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa przytoczono wyniki dwóch prospektywnych badań długoterminowych Hanno 1997 oraz Jespsen 1998. W badaniu Hanno 1997 umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiiarczanu pentozanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. W badaniu Jespsen 1998 ogólną poprawę stwierdzono u 6,2% pacjentów stosujących leczenie >18 mies. i u 18,7% pacjentów stosujących leczenie <18 mies.

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu Hanno 1997 leczenie przerwało 75,2% pacjentów w okresie > 60 mies. obserwacji (dane nieraportowane w badaniu Jespsen 1998). Najczęściej do przerwania leczenia w badaniach Hanno 1997 i Jespsen 1998 prowadził brak skuteczności leczenia odpowiednio u 22,6% i 46,5% pacjentów. Natomiast do przerwania leczenia z powodu AE doszło u 15,4% pacjentów w badaniu Hanno 1997 i 18,6% pacjentów w badaniu Jespsen 1998.

W procesie wyszukiwania systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych oceniających efektywność polisiiarczanu pentozanu sodu: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Snatos 2018 oraz Vanophoven 2019. Wyniki analizy wnioskodawcy, pomimo różnic metodologicznych, są spójne z wynikami zaprezentowanych przeglądów systematycznych, które wskazują, że zastosowanie polisiiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kliniczna charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami, takimi jak uwzględnienie w analizie głównej wieloczynnikowego badania Sant 2003, które nie dostarcza wszystkich danych z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne. Ograniczeniem są również różnice w czasie leczenia w badaniach włączonych do metaanalizy, który jednocześnie jest zbyt krótki by móc ocenić względną długotrwałą skuteczność wnioskowanej interwencji. Analitycy Agencji wśród ograniczeń raportu zauważają również wybór komparatora. 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. Wytyczne praktyki klinicznej

u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności dla porównania wnioskowanego leku z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego.

Oszacowania wariantu podstawowego analizy użyteczności-kosztów wykazały, że zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC w horyzoncie 5-letnim jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY.

Oszacowania deterministycznej analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wzrost wartości współczynnika ICUR ma przyjęcie wariantu zakładającego spadek użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym. Wówczas współczynnik ICUR zwiększy się o 33% w porównaniu z wariantem podstawowym. Natomiast wariant analizy wrażliwości, który w największym stopniu wpływa na spadek współczynnika ICUR to wariant zakładający wzrost użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym (obniżenie ICUR o 20% w porównaniu z wariantem podstawowym).

W opinii analityków Agencji analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami m.in. przyjęcie braku skuteczności dla BSC oraz przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie, dlatego wyniki oszacowań należy interpretować z ostrożnością.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Przede wszystkim podkreśla się wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartymi na niepublikowanym konsensusie ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r. Podkreślając trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[redacted]

Analitycy Agencji nie zgłosili uwag do programu.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji: 4 pozytywne (NICE 2019, NHS 2019, HAS 2018, Zorginstituut Nederland 2020) oraz 1 negatywną (NCPE 2019). Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się wyższą skuteczność PPS w porównaniu z placebo (NICE 2019, NHS 2019, Zorginstituut Nederland 2020) oraz możliwą niewiele większą skuteczność w porównaniu z instalacją dopęcherzową (NICE 2019). Francuska rekomendacja dodatkowo wskazuje, że konieczna jest ocena terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej (HAS 2018). W pozytywnych rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS jest nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC.

Irlandzka Agencja nie zarekomendowała objęcia refundacją leku Elmiron we wnioskowanej cenie (NCPE 2019).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach wszystkich analiz</b>		
<p>1. 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).</p> <p>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. 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.</p> <p>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 datą weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów. W ramach wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji zidentyfikowano dodatkowy przegląd systematyczny Imamura 20201.</p>	TAK	Uzupełniono
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>2. 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).</p> <p>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.</p> <p>Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrat 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 <i>off-label</i>, należy uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii.</p> <p>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.</p>	NIE	Wnioskodawca uzasadnia wybór braku leczenia jako komparatora w analizach faktem, iż amitryptylina i hydroksyzyna nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż aktualna praktyka medyczna obejmuje również leki stosowane w leczeniu objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego, a tym samym amitryptylinę i hydroksyzynę.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono informacji o przeprowadzeniu analizy jakości badań retrospektywnych: Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009.</p>	TAK	Wyjaśniono
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>4. 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).</p> <p>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 uzyskują 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.</p>	?	Wnioskodawca w ramach uzupełnień przedstawił wyjaśnienie dla przyjętych w analizie założeń związanych ze wzrastającym odsetkiem pacjentów z odpowiedzią. Niemniej zdaniem Analityków Agencji w miesiącach 6-12 wnioskodawca nie powinien przyjmować rosnącej skuteczności leczenia na podstawie Hanno 1997.
<p>5. 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).</p> <p>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.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>6. 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)</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	TAK	Uzupełniono
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>7. 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).</p>		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Liczebność populacji docelowej w analizie przyjęto na podstawie opinii eksperckich, które nie zostały załączone do wniosku. Stąd brak jest możliwości ich weryfikacji.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>9. 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).</p> <p>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.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>10. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: AWB nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zasadnym jest przedstawienie takiego wariantu.</p>	TAK/?	<p>Wnioskodawca w ramach uzupełnień przedstawił wyjaśnienie dla przyjętych w analizie założeń związanych z oszacowaniami liczebności populacji. Wyjaśniono również, iż wnioskodawca w ramach przeglądu nie odnalazł danych o odsetku pacjentów, u których jednocześnie spełnione byłyby wszystkie kryteria kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego Elmiron: obecność glomerulacji a bo wrzodów Hunnera, ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, występowanie nagłego parcia na mocz i częste oddawanie moczu. W związku z powyższym, wnioskodawca oszacowania populacji docelowej oparł na niepublikowanym konsensusie ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r. w którym wykorzystano zagraniczne dane epidemiologiczne.</p>
<b>W ramach analizy racjonalizacyjnej</b>		
<p>11. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: Do wniosku refundacyjnego nie załączono arkusza kalkulacyjnego analizy racjonalizacyjnej.</p>	TAK	Uzupełniono
<b>W ramach wskazania źródeł</b>		
<p>12. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, które nie zostały dołączone do analiz. Niezbędne jest dostarczenie dokumentu: <i>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.</i></p> <p>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.</p>	TAK/NIE	Uzupełniono część dokumentacji.



## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

- nie załączono informacji o konflikcie interesów eksperta

### Analiza problemu decyzyjnego:

- wybór komparatorów nie został wystarczająco uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia

### Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono informacji o walidacji i/lub istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy

### Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów w modelu. Nie przetestowano stałego odsetka pacjentów z odpowiedzią w czasie.

### Analiza wpływu na budżet:

- zakres przejęcia rynku przez Elmiron oparty jest na opiniach eksperckich, co wiąże się z dużą niepewnością tych oszacowań
- ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych, brak jest możliwości weryfikacji danych dotyczących populacji docelowej

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Mullholland 1990** 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.
- Parsons 1993** Parsons, C. L., Benson, G., Childs, S. J., Hanno, P., Sant, G. R. and Webster, G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1993. 150(3):845-8.
- Sant 2003** Sant, G. R., Propert, K. J., Hanno, P. M., Burks, D., Culkin, D., Diokno, A. C., Hardy, C., Landis, J. R., Mayer, R., Madigan, R., Messing, E. M., Peters, K., Theoharides, T. C., Warren, J., Wein, A. J., Steers, W., Kusek, J. W. and Nyberg, L. M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2003. 170(3):810-5.
- Sand 2008** 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.
- Nickel 2008a** 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 2008b** 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 2009** 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.
- Hanno 1997** Hanno PM. Analysis of long-term elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology*. 1997;49(5 SUPPL.):93-9.
- Jepsen 1998** Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION|VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Zespół ekspertów – Uniwersytet Jagielloński – Katedra i Klinika Urologii 2019** Tomasz Gołabek, Mikołaj Przydacz, Piotr L. Chłosta – Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/ śródmieższowego zapalenia pęcherza
- EAU 2019** EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- JUA 2020** Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome, *International Journal of Urology* (2020) 27, 578--589 doi: 10.1111/iju.14234
- BSUG i RCOG 2016** 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.
- CUA 2016** *Can Urol Assoc J* 2016;10(5-6):E136-55. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3786>, Published online May 12, 2016.
- ICUD 2017** INCONTINENCE, 6th Edition 2017, PAUL ABRAMS, LINDA CARDOZO, ADRIAN WAGG, ALAN WEIN , 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016
- AUA 2015 IC** Hanno PM, Erickson D, Moldwin R et al: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1545.
- HAS 2018** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 31 janvier 2018 Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017. pentosan sodique (polysulfate) ELMIRON 100 mg, gélule
- NCPE 2019** Pentosan Polysulfate Sodium [PPS] (Elmiron®), <http://www.ncpe.ie/drugs/pentosan-polysulfate-sodium-pps-elmiron/> [ostatni dostęp: 10.08.2021 r.]
- NHS 2019** Pentosan polysulfate sodium (Elmiron), <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pentosan-polysulfate-sodium-elmiron-full-smc2194/> [ostatni dostęp: 10.08.2021 r.]
- NICE 2019** Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome, Technology appraisal guidance [TA610]
- Zorginstituut Nederland 2020** <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/verslag/2020/03/23/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-pentosanpolysulfaatnatrium-elmiron> [ostatni dostęp: 10.08.2021 r.]

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Elmiron</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>OT.4311.8.2018</b>	Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
<b>Vasudevan 2016</b>	Vasudevan V, Moldwin R, Addressing Quality of Life in the Patient with Interstitial Cystitis/Bladder pain Syndrome, Asian Journal of Urology (2017), doi: 10.1016/j.ajur.2016.08.014.

