

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

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

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2020 r.

**Wersja z dnia 16 lipca 2021 roku
z poprawkami redakcyjnymi usuwającymi zidentyfikowane
błędy w tekście (błędy w tekście nie generowały błędów
w obliczeniach przeprowadzanych w modelu)**

SPIS TREŚCI




DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WSTĘP	9
■ [REDAKCYJNY KRAKOWIEC]	11
2.1. METODYKA.....	11
2.1.1. Cel analizy.....	11
2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej	11
2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	11
2.1.4. Porównywane scenariusze	12
2.1.5. Zdefiniowanie strategii analitycznej	12
2.1.6. Perspektywa	13
2.1.7. Horyzont czasowy.....	13
2.1.8. Dyskontowanie	13
2.1.9. Forma przedstawienia wyników	13
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.2.1. Przegląd danych epidemiologicznych	13
2.2.2. Liczebność populacji docelowej.....	16
2.3. MODEL DECYZYJNY.....	17
2.3.1. Opis schematu modelu	17
2.3.2. Walidacja modelu	18
2.4. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU.....	19
2.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	19
2.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	19
2.4.2.1. Skuteczność – odpowiedź na leczenie	19
2.4.2.2. Przerwanie leczenia	21
2.4.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	25
2.4.3. Dane dotyczące zużycia zasobów	25
2.4.3.1. Dawkowanie PPS	25
2.4.3.2. Przerwanie leczenia: PPS	26
2.4.3.3. Monitorowanie	26
2.4.3.4. Utrata produktywności	26
2.4.4. Dane dotyczące kosztów jednostkowych	27
2.4.4.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego elmiron	27
2.4.4.2. Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej.....	28
2.4.4.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna	29
2.4.4.4. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisarczanem pentozanu sodu.....	29
2.4.5. Udział w liczbie pacjentów	30
2.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU	31
2.6. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET.....	34
2.6.1. Analiza podstawowa (perspektywa NFZ).....	34
2.6.2. Analiza wrażliwości.....	35
2.7. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPLYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	40
2.8. OGRANICZENIA I Dyskusja	41
2.8.1. Ograniczenia analizy	41
2.8.2. Dyskusja.....	43
2.9. WNIOSKI KOŃCOWE	44
3. ZAŁĄCZNIKI.....	46

3.1. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI Z ANALIZY PODSTAWOWEJ: LICZBA ZREFUNDOWANYCH OPAKOWAŃ PRODUKTU LECZNICZEGO ELMIRON	
46	
3.2. PRZEGLĄD DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH	46
3.2.1. Strategia wyszukiwania	46
3.2.2. Zestawienie danych epidemiologicznych (wyniki przeglądu)	47
3.3. INFORMACJE O UMOWACH NFZ	58
4. PIŚMIENICTWO	59
5. SPIS TABEL	64
6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	65

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

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

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Norameda UAB.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

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

SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
Str.	Strona
tys.	Tysiąc
wg	Według

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia finansowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Wprowadzenie finansowania dotyczy leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o analizę następstw etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Noramedia UAB.

Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego również obliczeniom na potrzeby analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego elmiron, co pozwoliło zachować pełną zgodność pomiędzy poszczególnymi analizami wchodzącymi w skład raportu oceny technologii medycznej (raport HTA, ang. *health technology assessment*). Model Markowa został zaprogramowany w Microsoft® Office Excel® z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Applications*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych.

W interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmięszowym zapaleniem pęcherza w Polsce przedstawiono oszacowanie w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne. Oszacowania wskazują, że w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów z IC może wynosić 742 pacjentów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zakres 300 – 1 000 przedstawiony w *Stanowisku Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmięzszowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*. W Stanowisku przytoczono opinię konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych.

Koszty jednostkowe wyznaczono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywa NFZ uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego elmiron oraz zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie rozliczania świadczeń opieki medycznej.

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

Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych na poziomie 0%.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu istniejącym koszty oszacowano na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron spowoduje wzrost nakładów NFZ do kwot rzędu:



Całkowite roczne kwoty refundacji produktu leczniczego elmiron oszacowano na:



W ramach analizy wrażliwości największe zmiany kosztu inkrementalnego wiązały się z następującymi scenariuszami:

- Minimalna oraz maksymalna liczebność populacji docelowej – koszt inkrementalny wyniósł, odpowiednio [REDACTED]
- Przerwanie leczenia – zakres od [REDACTED].

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości wyniki nie różniły się znacząco od wyników analizy podstawowej.

Najwyższe koszty w 2. i 3. roku wynikają z faktu, że w 2. roku leczenie rozpoczyna największa część populacji docelowej [REDACTED]; populacja wyznaczona w oparciu o chorobowość). W 3. roku część pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 1. i 2. roku, kontynuuje leczenie (kontynuacja terapii została wyznaczona zgodnie z wynikami badań klinicznych); dodatkowo leczenie rozpoczynają chorzy nowozdiagnozowani. W kolejnych latach (4. i 5.) leczeniu poddani są pacjenci kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednich latach oraz pacjenci nowozdiagnozowani. Wyniki przedstawione powyżej wskazują, że w pomiędzy 4. i 5. rokiem redukcja kosztów jest względnie bardzo mała, co wskazuje, że koszty ulegają stabilizacji.

Nie zidentyfikowano aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych wpływających negatywnie na decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego elmiron. Refundacja produktu leczniczego elmiron nie wpłynie również negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wnioski końcowe

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

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do pierwszego leku zarejestrowanego we wskazaniu IC/BPS. Produkt leczniczy elmiron zapewni skuteczną i bezpieczną terapię, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje szansę na przywrócenie utraconej produktywności.

1. WSTĘP

Zgodnie z polskimi zaleceniami ekspertów, zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*), definiuje się, jako **występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz**, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn [35, 87]. Powyższa definicja jest zgodna z definicją przyjętą w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2019 roku (EAU 2019 [36]). W literaturze spotkać można skrót IC/BPS, gdzie IC oznacza śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. *interstitial cystitis*). Aktualnie uznaje się, że rozpoznanie IC dotyczy pacjentów z BPS ze zmianami stwierdzanymi w cystoskopii i badaniu histologicznym (obecność glomerulacji albo zmian Hunnera). Rozpoznanie IC odpowiada kod N30.1 według klasyfikacji ICD-10 [35,87].

Etiologia i patogeneza BPS nie są do końca poznane. Istnieje kilka powszechnie akceptowanych teorii wyjaśniających powstawanie BPS, do których zaliczamy: dysfunkcję nabłonka urotelialnego, zapalenie neurogenne i aktywację mastocytów, zaburzenia mikrokrążenia, nadaktywność neuronalną, wpływ substancji egzogennych i zakażenia [35].

Szacuje się, że zapadalność na BPS kształtuje się na poziomie 1,2/100 tys., natomiast częstość występowania wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn [42, 43]. Oszacowanie rozpowszechnienia BPS nie jest łatwe, co wynika przede wszystkim z faktu historycznych zmian definicji BPS [35].

W *Interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce* przedstawiono oszacowanie w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne. Oszacowania wskazują, że w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów z IC może wynosić 742 pacjentów. Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, jako chorobę rzadką uznaje się chorobę występującą nie częściej niż u 5 osób na 10 000 [88]. W Polsce choroby rzadkie dotyczyłyby zatem wskazań o rozpowszechnieniu nie większym niż 19 tys. chorych. Dla określenia najrzadszych chorób, używane jest określenie „choroby ultraradkie”, którą definiuje się, jako chorobę występującą nie częściej niż u 1 osoby na 50 000 [89, 90, 91, 92]. W Polsce chorobą ultraradką są więc choroby występujące u maksymalnie około 800 osób. Liczba zdiagnozowanych chorych z IC wskazuje, że jest to choroba ultraradka.

Postawienie diagnozy BPS ma miejsce najczęściej w czwartej dekadzie życia lub później. Postawienie diagnozy może być istotnie opóźnione, co wynika z dwóch czynników: wymogu wysokiego stopnia czujności lekarza oraz wieloaspektowych kryteriów rozpoznania. Występowanie postaci wielobjawowej może nie mieć miejsca na początkowym etapie choroby, gdy występować może tylko jeden objaw (dysuria, częstomocz lub ból). Przebieg choroby może wiązać się również z okresowymi nasileniami objawów, przy czym okres nasilenia może trwać od kilku godzin do kilku tygodni. W przypadku mężczyzn objawy dotyczą zazwyczaj układu moczowego, podczas gdy u kobiet często objawy dotyczą układu moczowo-płciowego [35].

U chorych na BPS często występują inne schorzenia: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, przewlekłe zmęczenie, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, przewlekły ból głowy, endometrioza i wulwodynia. Ważny obszar chorób współistniejących zajmują zaburzenia natury psychicznej, np. depresja lub niepokój. U niektórych chorych zaburzenia te mogą być następstwem BPS, podczas gdy u innych mogą stanowić pierwotne schorzenia [35].

BPS może wpływać negatywnie na życie zawodowe, samopoczucie psychiczne, relacje osobiste i ogólny stan zdrowia. Obserwuje się wyraźny negatywny wpływ na funkcjonowanie w społeczeństwie oraz istotne obniżenie jakości życia. Obecność BPS znacząco wpływa na ogólne funkcjonowanie chorego w latach życia przypadających na największą produktywność oraz dużą intensywność życia rodzinnego, co może tłumaczyć tak duży wpływ

choroby na jakość życia [39]. Silny związek między objawami BPS, funkcjonowaniem psychospołecznym oraz jakością życia wyraźnie wskazuje na kluczowe znaczenie optymalizacji leczenia objawów choroby. Skuteczne leczenie BPS wyraźnie poprawia funkcjonowanie (m.in. poprawia funkcje seksualne i sen) i jakość życia [40,41].

Aktualnie nie istnieje terapia pozwalająca na wyleczenie z BPS. **Chorzy na BPS powinni zostać poddani terapii, której podstawowym zadaniem jest poprawa jakości życia chorego.** W ramach terapii powinny zostać ustalone oczekiwania pacjenta w zakresie efektów leczenia [35]. Do czasu uzyskania kontroli objawów pacjent powinien regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne. Przewidywany czas trwania monitorowania (lub terapii) nie jest łatwy do ustalenia, gdyż zależy od indywidualnego stopnia zadowolenia pacjenta z kontroli objawów [38]. **W przebiegu IC szybko dochodzi do progresji choroby, wobec czego pacjenci z IC są grupą, w której zastosowanie skutecznej terapii jest kluczowe** [87].

Aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych refundowanych i skutecznych we wskazaniu BPS [6]. Analiza kliniczna wykazała, że stosowanie PPS jest skuteczną i bezpieczną terapią [7].

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

Wskazania rejestracyjne do stosowania produktu leczniczego elmiron, wskazują, że w Polsce do terapii PPS kwalifikowałoby się około 742 pacjentów [87].

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

2. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

2.1. Metodyka

2.1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia finansowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Wprowadzenie finansowania dotyczy leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o analizę następstw etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Noramedia UAB.

2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

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

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

2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza wpływu na budżet poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia raportu HTA: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki/efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

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

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji oraz zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego elmiron [5].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy *elmiron*, którego aktywnym składnikiem jest polisiarczan pentozanu sodu (PPS). Zalecana dawka polisiarczanu pentozanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę [5].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [6].

Komparatory (C)

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

Komparator wybrano mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego. Ostatecznie jako komparator wybrano najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Przyjęto, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej pacjenci kwalifikujący się do terapii PPS, monitorowani są w ramach BSC.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [6].

Wyniki / efekty zdrowotne (O)

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) w całej populacji chorych w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.

2.1.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji produktu leczniczego *elmiron* zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji;
- scenariusza nowego, w którym wprowadzona zostanie refundacja produktu leczniczego *elmiron*.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia produktu leczniczego *elmiron* na listę leków refundowanych. Przez zmianę kosztów należy rozumieć różnicę pomiędzy kosztem odpowiadającym scenariuszowi nowemu i kosztem odpowiadającym scenariuszowi istniejącemu.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym wariantów minimalnego i maksymalnego.

2.1.5. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona na podstawie wniosków wcześniej wykonanych analiz ekonomicznej, problemu decyzyjnego oraz efektywności klinicznej [6, 7, 8].

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu udostępnionego przez zlecającego. Model odpowiadał szwedzkiemu systemowi opieki zdrowotnej, wobec czego autorzy niniejszej analizy zmodyfikowali model

w sposób zapewniający odzwierciedlenie polskiego systemu opieki zdrowotnej oraz do polskich *Wymagań minimalnych i Wytycznych HTA* [1, 3].

Model służył obliczeniom na potrzeby zarówno analizy wpływu na budżet, jak i analizy ekonomicznej, co zapewniło zgodność pomiędzy rzeczonymi analizami. Opis modelu przedstawiono w rozdziale 2.3 (str. 17).

2.1.6. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

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

2.1.7. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Horyzont 5-letni jest zgodny z *Wytycznymi HTA* [1] i *Wymaganiami minimalnymi* [3].

Zaleca się aby horyzont czasowy był przedziałem czasu wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) i obejmującym co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1,3].

Zgodnie z opinią eksperta (prof. P. Radziszewski) przyjęto, że w 3. roku stosowanie produktu leczniczego elmiron obejmie 100% pacjentów (cała populacja docelowa). Powyższe oznacza, że horyzont 5-letni jest odpowiedni.

2.1.8. Dyskontowanie

Nie uwzględniono dyskontowania, ponieważ analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1, 3].

W oszacowaniu wyników zdrowotnych również nie uwzględniono dyskontowania.

2.1.9. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego elmiron zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby opakowań produktu leczniczego elmiron [1].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Przegląd danych epidemiologicznych

Polskie dane epidemiologiczne odnaleziono w *Stanowisku Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*. W *Stanowisku*

przytoczono opinię konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych [43]. Przyjmując populację Polski na poziomie 38 386 tys. mieszkańców [79], współczynnik leczonych może zatem wahać się od 0,8 do 2,6 na 100 tys. mieszkańców. W Stanowisku podano informację, że w latach 2016-2017 wydano 22 zgody na 77 opakowań po 100 tabl. a' 100 mg na całkowitą kwotę 123 200 zł; wskazano, że przy ograniczeniu wniosków tylko dla pacjentów ze zdiagnozowanym cystoskopowo i biopsyjnie śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC) i weryfikacji działania po 3 miesiącach, liczba pacjentów będzie przypuszczalnie ograniczona do najwyżej kilkudziesięciu rocznie [43]. W Stanowisku terminy BPS oraz IC niekiedy traktowane są zamiennie, wobec czego nie jest do końca jasne czy rzeczony wniosek dotyczyły BPS czy jedynie IC.

W Rekomendacji nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny, podano informację, że liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego wyniosła 8, a szacunkowy koszt leku wyniósł około 123 200 zł brutto [42].

W Stanowisku Rady Przejrzystości podano informację, że zapadalność na IC/BPS szacuje się na 1,2/100 tys., w Rekomendacji Prezesa dodano informację, że częstość występowania PBS/IC wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn (nie podano źródeł danych, jednak najprawdopodobniej nie są to dane polskie) [42, 43].

W niniejszej analizie uwzględniono również opinię wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów według której w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów może wynosić 742 pacjentów [87].

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 [35].

Na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd danych epidemiologicznych (metodykę oraz tabelaryczne zestawienie wyników przeglądu przedstawiono w załączniku – rozdział 3.2, od str. 46). W ramach przeglądu nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych. Zagraniczne dane cechują się rozbieżnością, co wynika przede wszystkim ze zmian w definicji IC/BPS na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, różnicami w badanych populacjach oraz różnym stopniem rozpoznawalności schorzenia przez lekarzy (w tym urologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej).

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

Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, jako chorobę rzadką uznaje się chorobę występującą nie częściej niż u 5 osób na 10 000 [88]. W Polsce choroby rzadkie dotyczyłyby zatem wskazań o rozpowszechnieniu nie większym niż 19 tys. chorych. Dla określenia najrzadszych chorób, używane jest określenie „choroby ultraradkie”, którą definiuje się, jako chorobę występującą nie częściej niż u 1 osoby na 50 000 [89, 90, 91, 92].

W Polsce chorobą ultraradką są więc choroby występujące u maksymalnie około 800 osób. Liczba zdiagnozowanych chorych z IC wskazuje, że jest to choroba ultraradka.

Według piśmiennictwa zagranicznego, najwyższa potwierdzona chorobowość na IC/BPS raportowana jest w Stanach Zjednoczonych Ameryki – od 52 do 530 / 100 tys.; w pozostałych regionach świata chorobowość kształtuje się na poziomie od 1,2 do 680 / 100 tys. [44, 48, 50, 54, 55, 57, 58, 61, 65, 73].

W dwóch publikacjach odnaleziono dane o zapadalności na IC/BPSS. W publikacji *Clemens 2005* zapadalność oszacowano na 21/100 000 w przypadku kobiet i 4/100 000 w przypadku mężczyzn (dane z US [48]), natomiast

w publikacji *Lee 2018* zapadalność oszacowano na 31,7/100 000 w przypadku kobiet i 9,7/100 000 w przypadku mężczyzn (dane z Tajwanu [56]).

W literaturze stosunek chorych kobiet do mężczyzn również cechuje się względnie dużym rozrzutem, wynosząc od 3:1 do 10:1 [35, 44, 48, 54, 55, 65]. Spośród chorych leczonych w ośrodkach specjalistycznych, chorzy na IC/BPS stanowili od 2,8% do 5,4% pacjentów [63, 64]. Duża część literatury przedstawia wyniki badań ankietowych skupiających się na objawach wskazujących na obecność IC/BPS. Objawy pozwalające zdiagnozować IC/BPS mogą występować nawet u 12 600 / 100 tys. mieszkańców [45, 46, 47, 49, 52, 57, 58, 59, 60, 67, 68, 69, 70].

Stosowanie produktu leczniczego *elmiron* jest wskazane w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. Wobec powyższego poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych kryteriów kwalifikujących do stosowania produktu leczniczego *elmiron*.

Badanie cystoskopowe jest wskazane do przeprowadzenia rozpoznania IC/BPS oraz wykluczenia miejscowych patologii pęcherza moczowego i cewki moczowej [35, 80, 81]. Zagraniczne dane literaturowe wskazują na zróżnicowaną częstość przeprowadzania cystoskopii – w zależności od kraju – od 42,6% w Japonii do 85,6% w Hiszpanii; przy czym cystoskopia pod znieczuleniem ogólnym jest przeprowadzana u od 24,8% (Japonia) do 63% (Holandia) [44, 54, 63, 64].

Przeprowadzenie cystoskopii (z hydrodystensją) pozwala stwierdzić obecność zmian Hunnera lub glomerulacji. Według zagranicznych danych epidemiologicznych, zmiany Hunnera występują u od 10% do 57% [51, 62, 63, 66, 72, 78]. Zalecenia zespołu polskich ekspertów wskazują, że cystoskopia u około 5–10% chorych może wykazać obecność zmiany Hunnera (nie podano źródła danych) [35]. Glomerulacja występuje u niemal połowy pacjentów (48,4–49,2%) [62, 63].

Występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu jest jednym z kryteriów pozwalających postawić diagnozę IC/BPS, nie jest jednak kryterium koniecznym do spełnienia. W piśmiennictwie często określany jest odsetek pacjentów, u których występuje ból, jednak stopień nasilenia bólu nie jest powszechnie oceniany. Jedynie w publikacji opisującej charakterystykę kobiet chorych na IC/BPS w Hiszpanii podano informację, że u 75,9% chorych ból/dyskomfort miał charakter umiarkowany, ciężki lub ekstremalny (ocena została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) [63].

Spośród zdiagnozowanych przypadków IC/BPS nagłe parcie na pęcherz występuje u od 33,3% do 58,6% chorych, natomiast częste oddawanie moczu dotyczy od 61,9% do 94% chorych [44, 54, 55, 63, 66].

W literaturze nie odnaleziono danych o odsetku pacjentów, u których jednocześnie spełnione byłyby wszystkie kryteria kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego *elmiron*: obecność glomerulacji albo wrzodów Hunnera, ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, występowanie nagłego parcia na mocz i częste oddawanie moczu. W publikacji *Song 2009* podano informację o współwystępieniu aż trzech symptomów: u 60,9% kobiet spełniających kryteria rozpoznania IC/BPS występował ból pęcherza, nagłe parcie oraz częste oddawanie moczu [68]. W dwóch publikacjach podano informacje o współwystępowaniu dwóch symptomów:

- *Link 2008*: częste oddawanie moczu i parcie: 54,9% [60];
- *Lifford 2009*: pilna potrzeba lub ból przy pełnym pęcherzu: okazjonalnie 37,2%, zazwyczaj 37,1%, zawsze 16,0% (łącznie 90,3%) [59].

Należy również zauważyć, że nie stwierdzono jednoznacznie aby istniały istotne różnice w symptomach choroby pomiędzy pacjentami ze zmianami Hunnera i pacjentami bez zmian Hunnera [72, 78]. Wobec powyższego jest możliwe przyjęcie określonych danych epidemiologicznych z populacji chorych na IC/BPS dla populacji chorych ze zmianami Hunnera.

2.2.2. Liczebność populacji docelowej

Chorobowość (roczna liczba chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego)

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

Tabela 1 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu). Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne opisane w poprzednim rozdziale. W oszacowaniu przyjęto dane epidemiologiczne w największym stopniu odpowiadające kryteriom kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego elmiron. W przypadku, gdy dane cechowały się rozrzutem i nie istniały przesłanki aby przyjąć określoną wartość z zakresu, przyjmowano średnią arytmetyczną z maksimum i minimum spośród odnalezionych danych.

Tabela 1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu).

Etap oszacowania	Dana epidemiologiczna	Źródło danych	Liczebność		
			oczekiwana	minimalna	maksymalna
Liczba chorych na IC/BPS	-	Jako wartość oczekiwaną przyjęto opinię Wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów [87]. Jako możliwy zakres przyjęto zakres z danych przedstawionych w opinii konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, według konsultanta krajowego liczba leczonych wynosi od 300 do 1 000 [43].	742	300	1 000

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

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

Nie odnaleziono polskich danych o zapadalności na IC/BPS. Dane zagraniczne odnaleziono w dwóch publikacjach. W publikacji *Clemens 2005* zapadalność oszacowano na 21/100 000 w przypadku kobiet i 4/100 000 w przypadku mężczyzn (dane z US [48]), natomiast w publikacji *Lee 2018* zapadalność oszacowano na 31,7/100 000 w przypadku kobiet i 9,7/100 000 w przypadku mężczyzn (dane z Tajwanu [56]).

Powyższe współczynniki są znacząco wyższe od oszacowań dotyczących Polski. Opierając się na opinii konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych [43], oraz przyjmując populację Polski na poziomie 38 386 tys. mieszkańców [79], współczynnik leczonych może zatem wahać się od 0,8 do 2,6 na 100 tys. mieszkańców. Nie jest zatem zasadne aby przyjmując, że liczba nowych zachorowań może być wyższa od chorobowości, jeśli w *Clemens 2005* zapadalność była znacząco niższa od chorobowości. W publikacji *Clemens 2005* chorobowość oszacowana na poziomie 158 / 100 000 wśród kobiet oraz 28 / 100 000 wśród mężczyzn była, odpowiednio 7,5 oraz 7-krotnie wyższa od zapadalności (21 / 100 000 wśród kobiet oraz 4 / 100 000 wśród mężczyzn). W publikacji *Lee 2018* podano zapadalność roczną oraz chorobowość 2-letnią, co uniemożliwia miarodajne oszacowanie stosunku rocznej chorobowości do rocznej zapadalności (Tabela 19, str. 48).

Na potrzeby niniejszej zapadalności przyjęto dla uproszczenia, że chorobowość jest 7,5-krotnie wyższa od zapadalności (zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn), co nie wpływa istotnie na oszacowanie, gdyż szacuje się, że mężczyźni stanowią nieliczną grupę (maksymalnie około 10% chorych na IC/BPS; Tabela 19, str. 48). Zgodnie z powyższym szacuje się, że **liczba nowych zachorowań wynosi 99 przypadków rocznie**. Są to pacjenci, którzy mogą kwalifikować się do stosowania produktu leczniczego elmiron.

2.3. Model decyzyjny

Model służył obliczeniom na potrzeby zarówno analizy wpływu na budżet, jak i analizy ekonomicznej [8], co zapewniło pełną zgodność pomiędzy rzeczonymi analizami. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono główne założenia modelowania. Szczegółowy opis modelu przedstawiono w analizie ekonomicznej [8].

2.3.1. Opis schematu modelu

Model jest modelem Markowa, w którym 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. W modelu symulowany jest przebieg jednego „uśrednionego” chorego na BPS. W modelu uwzględniono trzy stany zdrowotne związane z przebiegiem BPS:

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

W modelu nie uwzględniono śmiertelności. W związku z brakiem dowodów naukowych na wpływ PPS na przeżywalność chorych na BPS, zdecydowano o nie uwzględnieniu śmiertelności. W analizach ekonomicznych angielskiej i szkockiej uwzględniono śmiertelność z populacji ogólnej [9, 11, 12, 13, 14, 15]. Należy jednak zauważyć, że w sytuacji przyjęcia ryzyka zgonu z populacji ogólnej na tym samym poziomie dla PPS i BSC, uwzględnienie śmiertelności nie miałoby znaczącego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (przy średniej wieku w momencie rozpoczęcia modelowania na poziomie 44 lat [16, 17, 18, 19], roczne prawdopodobieństwo zgonu z populacji kobiet, stanowiącej większość populacji chorych na BPS, jest bardzo małe – 0,13% [25]).

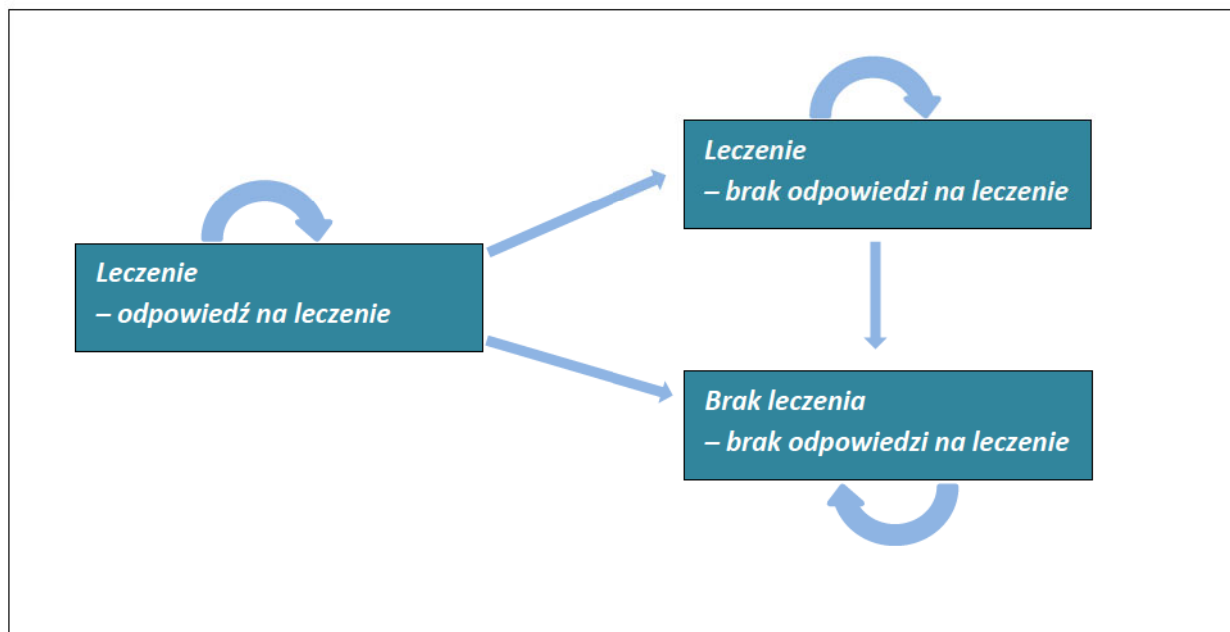
W danym stanie modelu pacjent może przebywać określoną długość czasu, nazywaną długością cyklu. W modelu uwzględniono długość cyklu na poziomie 3 miesięcy dla każdego z pierwszych dwóch cykli modelu. Okres 3 miesięcy wynika z okresu po jakim w badaniach klinicznych oceniano skuteczność PPS oraz wynika z zaobserwowanego w badaniach wzrostu skuteczności terapii kontynuowanej po 3. miesiącu. Długość kolejnych cykli modelu ustalono na 6 miesięcy, co wynika z zaleceń dotyczących monitorowania reakcji na leczenie z zastosowaniem PPS [5].

Horyzont czasowy modelu ustalono na 5 lat.

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

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

Rysunek 1. Schemat modelu.



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

2.3.2. Walidacja modelu

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

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

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych oraz dyskusję odnoszącą się do metodyki oraz wyników rzeczonych analiz przedstawiono w analizie ekonomicznej [8].

2.4. Dane wejściowe do modelu

2.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów (Tabela 2) zgodną z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badań klinicznych stanowiących podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa PPS i BSC [16, 17, 18, 19].

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu.

Parametr	Wartość parametru	Miara rozrzutu	Komentarz
Wiek początkowy	44 lata	SD = 15,1	W oparciu o średni wiek chorych włączonych do badań klinicznych [16, 17, 18, 19].
Odsetek kobiet	92,4%	Zakres: 89,1% - 96,6%.	Odsetek kobiet ze wszystkich badań: 351 kobiet spośród 380 chorych włączonych do badań [16, 17, 18, 19]. Miara rozrzutu: minimum – maksimum z odsetków z poszczególnych badań.

2.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W modelu przyjęto skuteczność na poziomie odsetka pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, wykorzystując wyniki metaanalizy przeprowadzonej w analizie klinicznej [7]. Należy zaznaczyć, że w badaniach włączonych do metaanalizy ocena odpowiedzi na leczenie miała miejsce po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [16,17,18,19], jednak – jak pokazują publikacje analizujące stosowanie PPS w dłuższym horyzoncie czasu – odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [20, 21, 22, 23].

Za uwzględnieniem oceny skuteczności u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące przemawiają zapisy charakterystyki produktu leczniczego elmiron, według których „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.” [5]

2.4.2.1. Skuteczność – odpowiedź na leczenie

Skuteczność PPS, ocena w miesiącach 0-3

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

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

Badania	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu		Wyniki meta-analizy proporcji	
	n* / N	%	Proporcja (95% CI)	Informacje o meta-analizie
Mulholland 1990 [18]	14 / 54	25,9%	31,9% (24,0%-40,3%)	Model fixed. Test heterogeniczności

Badania	Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu		Wyniki meta-analizy proporcji	
	n* / N	%	Proporcja (95% CI)	Informacje o meta-analizie
Parsons 1993 [19]	27 / 74	36,5%		Cochran Q: 1,559 Cochran Q p-value: 0,212 I ² : 35,8%

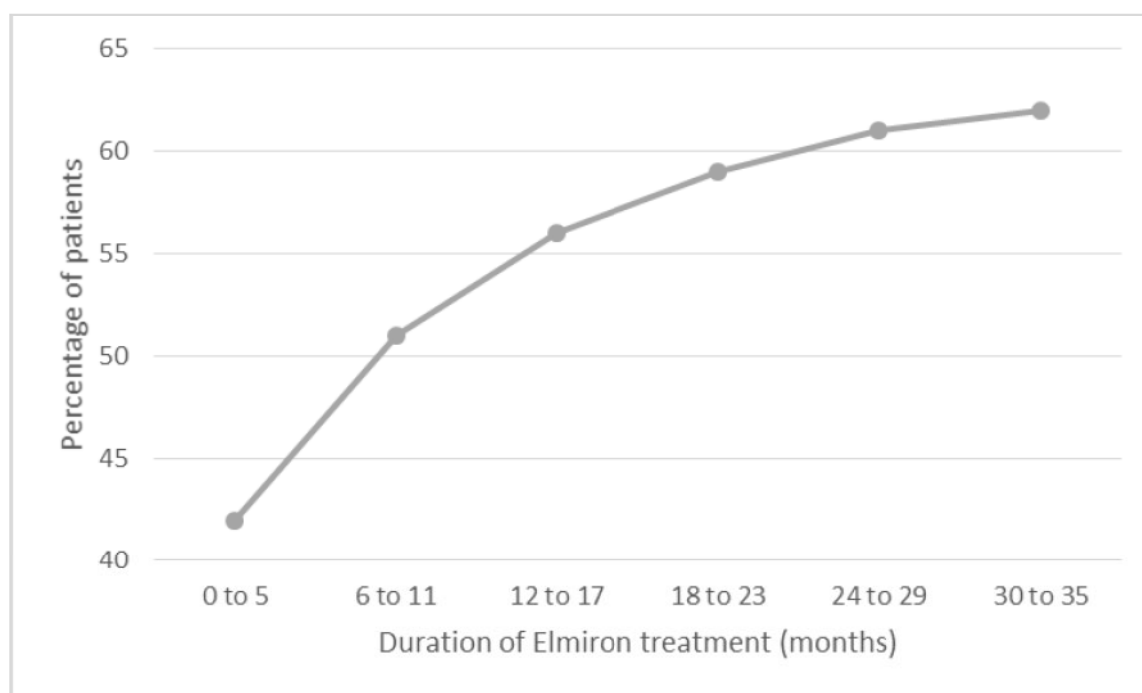
* obliczone na podstawie danych przedstawionych w publikacjach.

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

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

Jak wykazano w badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [20, 21, 22, 23]. 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) [20]. Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (*global evaluation scales*) z publikacji *Hanno 1997* [20].

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



Wykres wykonany na podstawie wykresu z publikacji *Hanno 1997* [20].

W oparciu o dane, które przedstawia Wykres 1 oszacowany został względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (Tabela 4).

Tabela 4. Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według Hanno 1997 [20]	Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie
1	0-3	42%	1 (= 42%/42%)
2	3-6	46%	1,10 (= 46%/42%)
3	6-12	51%	1,21 (= 51%/42%)
4	12-18	56%	1,33 (= 56%/42%)
5	18-24	59%	1,40 (= 59%/42%)
6+	24-60	61%	1,45 ¹ (= 61%/42%)

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

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

Skuteczność PPS w miesiącach 0-60 – zestawienie

W oparciu o wyniki metaanalizy oraz względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oszacowano skuteczność PPS w kolejnych cyklach modelu (Tabela 5). W obliczeniach w modelu uwzględniono średni odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Uwzględnienie średniego odsetka pozwala na rzeczywiste oszacowanie wyników zdrowotnych w modelu, gdyż przyjęcie, że odpowiedź przypisana jest do końca cyklu zaniżałoby średnią długość przebywania w stanie modelu dotyczącym odpowiedzi na leczenie, natomiast przyjęcie, że odpowiedź przypisana jest do początku cyklu zawyżałoby wynik zdrowotny.

Tabela 5. Skuteczność terapii PPS wśród leczonych – zestawienie.

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

¹ Wartości uwzględnione w obliczeniach w modelu.

Skuteczność BSC

Jako aktualną praktykę przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. brak leczenia aktywnego, wobec czego w modelu przyjęto brak skuteczności dla komparatora.

2.4.2.2. Przerwanie leczenia

W randomizowanych badaniach klinicznych nie oceniono prawdopodobieństwa przerwania terapii w długim horyzoncie czasu [16, 17, 18, 19]. Jednak dostępne są wyniki innych badań oceniających stosowanie PPS w długim horyzoncie czasu [21, 22, 23].

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) [20]. Należy mieć na uwadze, że w każdej z rozważanych publikacji odsetek dyskontynuacji może być zawyżony w stosunku do scenariusza refundacji PPS, gdyż część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku [21, 22, 23]. Należy również zwrócić uwagę na wysokie odsetki pacjentów przerywających leczenie przed 6. miesiącem: ponad 50% pacjentów w *Hanno 1997* oraz około 70% w *Jepsen 1998* (wartość szczytana z wykresu) [21, 23]. Skupiając się na pierwszych miesiącach terapii, w publikacjach *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998* podano następujące dane dotyczące przerwania terapii:

- *Hanno 1997*: w przypadku 76% pacjentów (942 spośród 1 239 pacjentów), którzy przegrali leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, przyczyną przerwania nie były zdarzenia niepożądane (w tym 31 p.p. pacjentów zrezygnowało z powodu braku efektów terapii; 381 spośród 1 239 pacjentów) [21];
- *Jepsen 1998*: w przypadku 59% pacjentów (13 spośród 22 pacjentów), którzy przegrali leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, przyczyną przerwania nie były zdarzenia niepożądane (w tym 50 p.p. pacjentów zrezygnowało z powodu braku efektów terapii; 11 spośród 22 pacjentów) [23].

Tak duże odsetki pacjentów przerywających terapię w pierwszych miesiącach nie odpowiadają zapisom charakterystyki produktu leczniczego elmiron, według której „*Reakcję na leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisarczanem pentozanu sodu należy przerwać*” [5]. Wobec powyższego korzystanie jedynie z badań długookresowych dostarczyłoby danych niezgodnych z przewidywaną praktyką kliniczną w zakresie monitorowania efektów terapii. Optymalnym rozwiązaniem jest, aby:

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

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

W analizie klinicznej oceniono bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia [7]. Utrata pacjentów z badania ogółem dotyczyła od 6% do 12%, natomiast utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyła od 2% do 4% (*Mulholland 1990* [18], *Parsons 1993* [19]). Odsetki z badań *Mulholland 1990* i *Parsons 1993* są niższe od odsetków z badania *Hanno 1997*. Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono wartości z badania *Hanno 1997*, jako badania do którego włączono dużą liczbę pacjentów.

Skuteczność PPS w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii przyjęto w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej z uwzględnieniem korekty o względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zobacz Tabela 5, str. 21).

Przyjęto, że w 60. miesiącu odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%. Odsetek ten przyjęto z analizy angielskiej, w której to analizie zespół ERG weryfikujący jakość analizy uznał, że w 5. roku prognozowany odsetek pacjentów kontynuujących może kształtować się na poziomie 9% (strona 361. [12]); prognozę oparto na modelowaniu z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [12, 20].

Zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię PPS w miesiącach 12-60 przyjęto analogicznie do stopnia zmniejszania według *Hanno 1997* [20], 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 identyczne ze zmniejszaniem się odsetka w miesiącach 12-60 z publikacji *Hanno 1997*.

Tabela 6. Odsetek pacjentów leczonych według *Hanno 1997*.

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg <i>Hanno 1997</i>	Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów leczonych wg <i>Hanno 1997</i>
1	0-3	100,0%	7	30-36	9,7%
2	3-6	24,8%	8	36-42	9,5%
3	6-12	18,7%	9	42-48	8,2%
4	12-18	16,4%	10	48-54	6,9%
5	18-24	12,9%	11	54-60	6,1%
6	24-30	10,0%			

Tabela przedstawia wartości obliczone przez autorów modelu w oparciu o dane podane w publikacji *Hanno 1997* [20].

Tabela 7 przedstawia przyjęte w modelu odsetki pacjentów z rozróżnieniem na stany modelu.

Tabela 7. Odsetki pacjentów w modelu z rozróżnieniem na stany modelu – zestawienie.

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

Cykl modelu	Miesiące od rozpoczęcia leczenia PPS	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wśród leczonych ¹	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię PPS	Odsetek pacjentów w modelu		
				Leczenie – odpowiedź na leczenie ⁶	Leczenie – brak odpowiedzi na leczenie ⁷	Bez leczenia – brak odpowiedzi na leczenie ⁸
2	3-6	33,4%	88,0% ²	33,4%	54,6%	12,0%
3	6-12	36,9%	35,0% ³	35,0%	0,0%	65,0%
4	12-18	40,7%	32,7% ⁹	32,7% ⁹	0,0%	67,3%
5	18-24	43,7%	29,2% ⁹	29,2% ⁹	0,0%	70,8%
6	24-30	45,6%	26,3% ⁹	26,3% ⁹	0,0%	73,7%
7	30-36	46,4%	26,0% ⁹	26,0% ⁹	0,0%	74,0%
8	36-42	46,4%	25,8% ⁹	25,8% ⁹	0,0%	74,2%
9	42-48	46,4%	24,5% ⁹	24,5% ⁹	0,0%	75,5%
10	48-54	46,4%	23,2% ⁹	23,2% ⁹	0,0%	76,8%
11	54-60	46,4%	22,4% ⁹	22,4% ⁹	0,0%	77,6%

¹ W oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca [7] oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg *Hanno 1997* [20]; zobacz Tabela 5 (str. 21.)

² W oparciu o *Hanno 1997* [20].

³ Odpowiedź mierzona w 6. miesiącu; w oparciu o wyniki analizy klinicznej dla 3. miesiąca [7] oraz prognozę dla kolejnych miesięcy wg *Hanno 1997* [20]; zobacz Tabela 5 (str. 21.)

⁴ Względna redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię analogiczna do *Hanno 1997* [20]; zobacz Tabela 6 (str. 23).

⁵ Według *NICE 2019* [12].

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

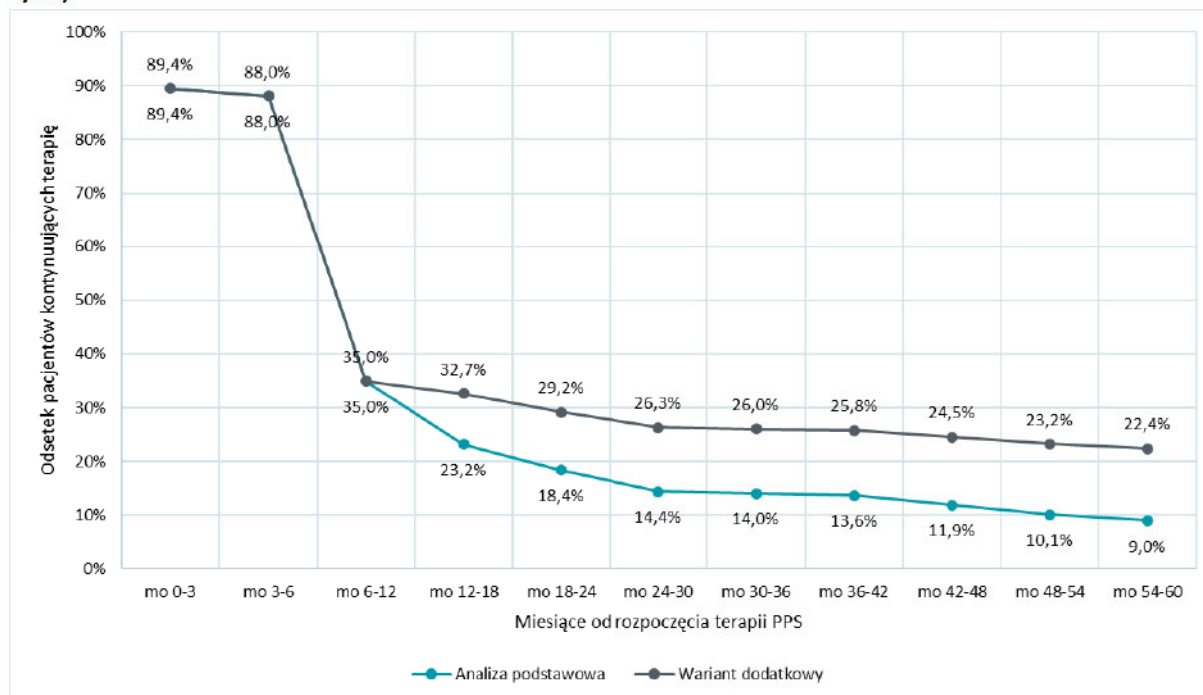
⁷ Różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie i odsetkiem pacjentów w stanie modelu „Leczenie PPS – odpowiedź na leczenie”.

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

⁹ Redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię równa redukcji odsetka wg *Hanno 1997* [20]; zobacz Tabela 6 (str. 23).

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

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



2.4.2.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w modelu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były ból głowy, zawroty głowy i zdarzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, nudności oraz ból brzucha. Należy zaznaczyć, że w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia PPS kształtowały się na podobnym poziomie (w zakresie częstotliwości oraz nasilenia), jak w grupie otrzymującej placebo (odpowiednik BSC w analizie ekonomicznej) [7,16,17,18,19]. Badania kliniczne nie dostarczyły również informacji o wystąpieniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych nie wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej.

W analizach angielskiej i szkockiej również nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych [9,11,12,13,14,15]. W ramach oceny analizy angielskiej, stwierdzono, że nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych w modelu nie wpływa znacząco na wyniki analizy ekonomicznej (str. 223 [12]).

2.4.3. Dane dotyczące zużycia zasobów

2.4.3.1. Dawkowanie PPS

Dawkowanie PPS przyjęto na poziomie 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. Dawkowanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego elmiron oraz z charakterystyką badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PPS [5,7].

W publikacjach włączonych do analizy klinicznej nie odnaleziono informacji o stopniu przestrzegania zalecanego dawkowania (tzw. współczynnik *compliance*), wobec czego przyjęto, że pacjenci przyjmą 100% zalecanych dawek.

2.4.3.2. Przerwanie leczenia: PPS

W analizie klinicznej oceniono bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia [7]. Utrata pacjentów z badania ogółem dotyczyła od 6% do 12%, natomiast utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyła od 2% do 4% (Mulholland 1990 [18], Parsons 1993 [19]). Odsetki z badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 są niższe od odsetków z badania Hanno 1997. Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono wartości z badania Hanno 1997, jako badania do którego włączono dużą liczbę pacjentów.

2.4.3.3. Monitorowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego elmiron należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [5]. Wobec powyższego przyjęto, że pacjent leczony z zastosowaniem PPS odbywa j [REDACTED] (przyjęto, że porada okulistyczna wchodzi w skład pakietu świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego). W przypadku pacjentów nieleczonych aktywnie nie jest wymagana wizyta kontrolna w poradni okulistycznej.

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

2.4.3.4. Utrata produktywności.

Koszty utraconej produktywności nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie (gdyż obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, tj. z perspektywy NFZ). Jednostkowe koszty utraconej produktywności przedstawiono w celu zobrazowania potencjalnego wpływu bólu pęcherza na koszty z perspektywy społecznej.

Dane dotyczące utraty produktywności przyjęto z publikacji Hakimi 2017 [27]. W badaniu Hakimi 2017 oceniono obciążenie chorobami związanymi z bólem pęcherza. Badanie przeprowadzono w pięciu krajach europejskich: Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Dane zebrano w ankiecie od pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza (n = 274) i odpowiednio dopasowanej grupy porównawczej u osób bez bólu pęcherza (n = 548). Pacjenci z bólem pęcherza niekoniecznie spełniali kryteria rozpoznania IC/BPS – podano informację, że 64% ankietowanych raportowało umiarkowany lub silny ból pęcherza, natomiast 62% ankietowanych raportowało ból powodujący oddawanie moczu z częstotliwością co najmniej raz dziennie. Dodatkowo, w badaniu odsetek mężczyzn w populacji z rozpoznaniem bólu pęcherza był stosunkowo wysoki (33%). Wobec powyższego prawdziwy wpływ IC/BPS na wykorzystanie zasobów jest najprawdopodobniej niedoszacowany, ponieważ populacja włączona do badania Hakimi 2017 objęta również pacjentów z dolegliwościami mniej poważnymi w porównaniu z IC/BPS.

U pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano statystycznie znaczący spadek wydajności pracy (Tabela 8).

Tabela 8. Wpływ bólu pęcherza na produktywność i codzienną aktywność – Hakimi 2017.

Parametr	Pacjenci bez bólu pęcherza (n = 548)	Pacjenci z bólem pęcherza (n = 274)	P value
Status zatrudnienia, n (%)			
Zatrudnieni	281 (51,3)	148 (54,0)	0,459

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

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

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

Przyjęto, że na 1 rok przypada 253 dni roboczych (tj. 2 024 godzin), pomniejszona o przysługującą liczbę 26 dni urlopu wypoczynkowego [28].

2.4.4. Dane dotyczące kosztów jednostkowych

2.4.4.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego elmiron

Koszt jednostkowy produktu leczniczego elmiron obliczono w oparciu o wnioskowane warunki finansowania oraz w oparciu o zapisy Ustawy o refundacji (Tabela 9).

Tabela 9. Produkt leczniczy elmiron – koszt jednostkowy.

Składowa kosztowa	Wartość / kwota	Komentarz
Produkt leczniczy elmiron	Zawartość opakowania jednostkowego: 90 kapsulek × 100 mg	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.
Cena netto	██████████	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.
Podatek od towarów i usług (VAT)	██████████	Kwota wynosząca 8% naliczana od ceny netto [2].
Urzędowa cena zbytu	██████████	Cena netto powiększona o podatek VAT [2].

2.4.4.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego elmiron należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [5]. Wobec powyższego przyjęto, że pacjenci leczeni z zastosowaniem PPS odpowiadać będzie [REDAKTOWANE] w poradni specjalistycznej okulistycznej. W przypadku pacjentów nieleczonych aktywnie nie jest wymagana rzeczona wizyta kontrolna.

Przyjęto, że wizyta w poradni okulistycznej odbywać się będzie w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, wycenionego na 75 pkt [30, 31]; średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,06 zł/pkt (w oparciu o informację o kontrakcie za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia [32] – zobacz Tabela 21, str. 58).

Tabela 11. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy.

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

Tabela sporządzona w oparciu o dane NFZ [30, 31, 32]

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

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

Przyjęto, że kontrola przebiegu leczenia z zastosowaniem PPS ma miejsce w ramach wizyt ambulatoryjnych. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przyjęto na poziomie 108,16 zł. Jest to koszt zgodny z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [84].

W programach lekowych badania wchodzące w skład monitorowania rozlicza się w ramach ryczałtów rocznych [85, 86]. Aktualnie nie istnieje program lekowy, którego ryczałt roczny można byłoby przypisać leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z wykorzystaniem polisiarczanu pentozanu sodu [85]. W zakresie ryczałtu rocznego dla pakietu „Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiarczanem pentozanu sodu” – roczny koszt przyjęto na poziomie 173,66 zł, obliczonej jako suma kosztów [REDAKTOWANE].

Zapisy projektu programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu wskazują, że w ramach kwalifikacji do programu lekowego należy przeprowadzić badanie cystoskopowe z hydrodystensją diagnostyczną, jednak dopuszczalne jest badanie archiwalne nie starsze niż 12 miesięcy [93]. W niniejszej analizie przyjęto, że cystoskopia zostanie przeprowadzona w ramach procesu diagnostycznego poprzedzającego ewentualną diagnozę IC, tj. będzie badaniem pozwalającym aby na wcześniejszych etapach diagnostyki różnicować pacjentów (wykluczenie pacjentów bez IC).

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

Tabela 12. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu.

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

¹ Zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [84].

² Przyjęto cenę punktu równą 1 zł/pkt [32].

³ Zostanie ustalone po decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego elmiron.

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

2.4.5. Udział w liczbie pacjentów

Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci poddani są najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC, ang. *best supportive care*). Natomiast w ramach scenariusza nowego przyjęto, że wszyscy pacjenci poddani będą leczeniu produktem leczniczym elmiron.

W ramach scenariusza nowego, zakładającego refundację produktu leczniczego elmiron, przyjęto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego (), że udział PPS w liczbie pacjentów będzie wynosił


[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.

2.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 13 (str. 32) zawiera zestawienie parametrów wejściowych do modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Liczebność populacji docelowej</i>			
Liczebność populacji docelowej	742	Zakres: 300 – 100	Na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych (szczegóły dotyczące danych epidemiologicznych oraz oszacowań przedstawiono w rozdziale 2.2, od str. 13).
Udział w liczbie pacjentów	Scenariusz istniejący: BSC 100%, PPS 0% Scenariusz nowy: 	Nie wprowadzono	Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci poddani są najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC). W ramach scenariusza nowego przyjęto, że wszyscy pacjenci poddani będą leczeniu produktem leczniczym elmiron.
<i>Parametry kliniczne</i>			
Skuteczność PPS	Tabela 5 (str. 21)	Zgodnie z przyjętym zakresem.	W oparciu o wyniki metaanalizy badań RCT [7] oraz badania prospektywnego o długim horyzoncie obserwacji (<i>Hanno 1997</i> [20]). W analizie wrażliwości przyjęto zakres $\pm 25\%$, czyli zakres pokrywający się z przedziałem ufności dla wyników meta-analizy odpowiedzi na leczenie (w ocenie badacza) po 3. miesiącu: 31,9%: 95% CI 24,0%-40,3%.
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Tabela 7 (str. 23)	- Zgodnie z przyjętym zakresem. - Wariant dodatkowy (redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg <i>Hanno 1997</i>)	W oparciu o wyniki badania prospektywnego o długim horyzoncie obserwacji <i>Hanno 1997</i> [20] oraz analizę ekonomiczną <i>NICE 2019</i> [12]. W analizie wrażliwości przyjęto zakres $\pm 25\%$, odpowiadający zakresowi przyjętemu dla skuteczności; przyjęto arbitralnie zakres $\pm 25\%$ aby zbadać wpływ dużych zmian skuteczności na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytocznymi HTA</i> [1]). Wariant dodatkowy uwzględnia sytuację, gdy w miesiącach 12-60 redukcja odsetka pacjentów przerywających terapię jest równa redukcji odsetka wg <i>Hanno 1997</i> .
<i>Parametry kosztowe</i>			
Produkt leczniczy elmiron	Tabela 9 (str. 27)	Nie wprowadzono	Wartość ustalona urzędowo
Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej	47,08 zł	Nie wprowadzono	Wartość stała. Dane NFZ [30, 31, 32].

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna	79,50 zł	Nie wprowadzono	Wartość stała. Wizyta w poradni okulistycznej. Dane NFZ [30, 31, 32].
Program lekowy leczenia PPS	267,82 zł	Nie wprowadzono	Wartość stała. Dane NFZ [30, 31, 32; 94, 93].
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym	338,00 zł	Nie wprowadzono	Wartość stała. Dane NFZ [30, 31, 32; 94, 93].
Zużycie zasobów			
Produkt leczniczy elmiron	3 x 100 mg /dzień	Nie wprowadzono	Wartość stała [5].
Wizyty w poradni urologicznej	PPS: ██████████ BSC: 1 wizyta/rok	Zgodnie z przyjętym zakresem.	Częstotliwość roczna wizyt: ██████████, 1 w przypadku BSC. W analizie wrażliwości przyjęto zakres ██████████ aby zbadać wpływ dużych zmian częstotliwości na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]).
Wizyty w poradniach innych niż urologiczna	PPS: ██████████ BSC: 0 wizyt/rok	Zgodnie z przyjętym zakresem.	Stać częstotliwość roczna wizyt: ██████████ [5], 0 w przypadku BSC. W analizie wrażliwości przyjęto zakres ██████████ aby zbadać wpływ dużych zmian częstotliwości na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z <i>Wytycznymi HTA</i> [1]).
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 0%, efekty 0%	Nie wprowadzono	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [3] oraz z <i>Wytycznymi HTA</i> [1].
Horyzont	5 lat	Nie wprowadzono	Horyzont 5-letni zapewnia ujęcie ustabilizowania się pozycji PPS po wprowadzeniu refundacji.

2.6. Wyniki analizy wpływu na budżet

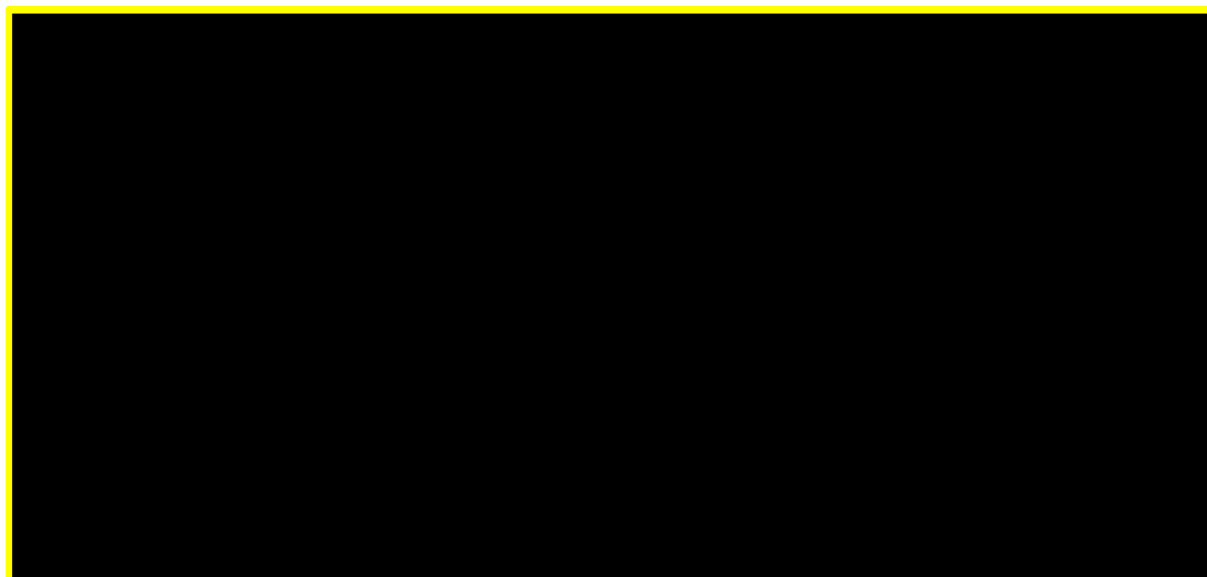
2.6.1. Analiza podstawowa (perspektywa NFZ)

Tabela 14 oraz Wykres 3 przedstawiają wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 14. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ

Rok horyzontu czasowego	Scenariusz nowy	Kwota refundacji produktu leczniczego elmiron w scenariuszu nowym	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
1. rok	████████	████████	████████	████████
2. rok	████████	████████	████████	████████
3. rok	████████	████████	████████	████████
4. rok	████████	████████	████████	████████
5. rok	████████	████████	████████	████████

Wykres 3. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ



Aktualne roczne koszty leczenia chorych na IC/BPS mogą kształtować się na poziomie około ██████████

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu istniejącym koszty oszacowano na poziomie ██████ zł w kolejnych latach horyzontu. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron spowoduje wzrost nakładów NFZ do kwot rzędu:

████████
████████
████████
████████
████████

Całkowite roczne kwoty refundacji produktu leczniczego elmiron oszacowano na:



Najwyższe koszty w 2. i 3. roku wynikają z faktu, że w 2. roku leczenie rozpoczyna największa część populacji docelowej ([redacted]). W 3. roku część pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 1. i 2. roku, kontynuuje leczenie (kontynuacja terapii została wyznaczona zgodnie z wynikami badań klinicznych); dodatkowo leczenie rozpoczynają chorzy nowozdiagnozowani. W kolejnych latach (4. i 5.) leczeniu poddani są pacjenci kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednich latach oraz pacjenci nowozdiagnozowani. Wyniki przedstawione powyżej wskazują, że w pomiędzy 4. i 5. rokiem redukcja kosztów jest względnie bardzo mała, co wskazuje, że koszty ulegają stabilizacji.

2.6.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny alternatywnych założeń na wyniki przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 2.5 (str. 31).

W analizie podstawowej łączny 5-letni koszt inkrementalny (tj. dodatkowego kosztu ponoszonego przez płatnika w związku z objęciem refundacją produktu leczniczego elmiron) oszacowano na [redacted]. W ramach analizy wrażliwości największe zmiany kosztu inkrementalnego wiązały się z następującymi scenariuszami:

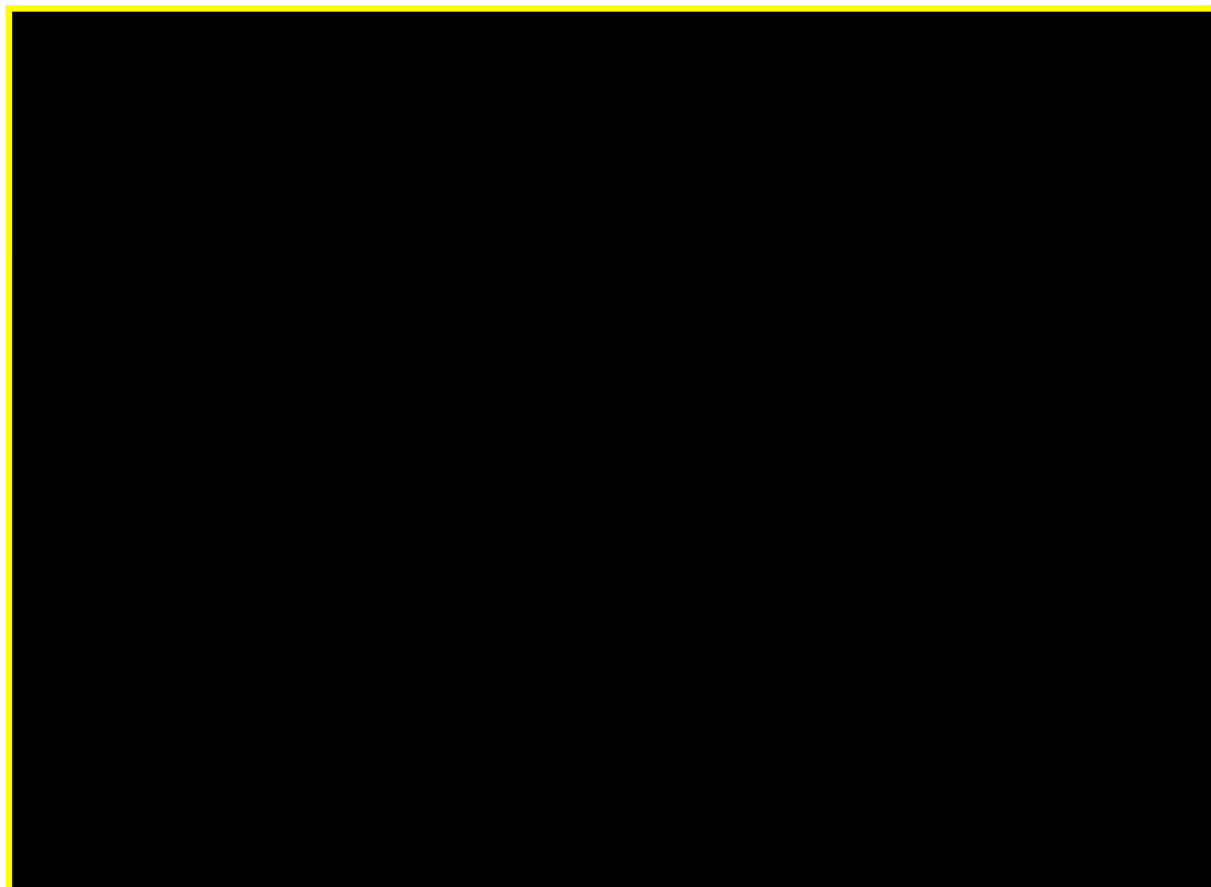
- Minimalna oraz maksymalna liczebność populacji docelowej – koszt inkrementalny wyniósł, odpowiednio [redacted];
- Przerwanie leczenia – zakres od [redacted].

W pozostałych wariantach wyniki nie różniły się znacząco od wyników analizy podstawowej.

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

Wykres 4 przedstawia wyniki analizy wrażliwości. Wyniki przedstawiono w formie diagramu tornado.

Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości – diagram tornado; perspektywa NFZ



Poniższa tabela (Tabela 15) przedstawia wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości; perspektywa NFZ

Wariant analizy	Wartość parametru w analizie wrażliwości	1. rok				2. rok				3. rok				4. rok				5. rok				Lata 1.-5.			
		sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron
Analiza podstawowa	-																								
Liczebność populacji docelowej	Minimum																								
Liczebność populacji docelowej	Maksimum																								
Skuteczność	Minimum																								
Skuteczność	Maksimum																								

Wariant analizy	Wartość parametru w analizie wrażliwości	1. rok				2. rok				3. rok				4. rok				5. rok				Lata 1.-5.			
		sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron
Poradnia urologiczna – liczba wizyt																									
Poradnia urologiczna – liczba wizyt																									
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie																									
Inne poradnie – liczba wizyt rocznie																									
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej																									

Wariant analizy	Wartość parametru w analizie wrażliwości	1. rok				2. rok				3. rok				4. rok				5. rok				Lata 1.-5.				
		sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	sc. istn.	sc. nowy	Różnica	sc. nowy elmiron	
Redukcja liczby wizyt w poradni urologicznej		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia	Minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia	Maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia	Wariant dodatkowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.7. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron w ramach nowej grupy limitowej w programach lekowych powinno zmniejszyć koszty utraconej produktywności związanej z przebiegiem IC/BPS. Nie prognozuje się, aby wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron mogło powodować innych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego elmiron nie będzie zależęć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego elmiron podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunów	najprawdopodobniej brak istotnego wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie	nie zidentyfikowano takich grup
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób (względnie niewielka liczebność populacji docelowej)
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	aktualnie brak jest technologii medycznych zarejestrowanych i refundowanych we wskazaniu BPS, należy zatem oczekiwać, że terapia PPS po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego elmiron stanie się technologią medyczną preferowaną, jako terapia skuteczna i bezpieczna
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	zdecydowana poprawa poziomu satysfakcji, gdyż aktualnie brak jest technologii medycznych zarejestrowanych i refundowanych we wskazaniu BPS
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; wprowadzenie refundacji będzie wiązało się ze zmianami w wykazie leków refundowanych oraz zmianami

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
	w odpowiednich Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie zapisów prawnych właściwych dla programów zdrowotnych
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	wprowadzenie refundacji będzie wiązało się ze zmianami w wykazie leków refundowanych oraz zmianami w odpowiednich Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie zapisów prawnych właściwych dla programów zdrowotnych
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta/opiekuna
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	bez wpływu
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	bez wpływu

2.8. Ograniczenia i dyskusja

2.8.1. Ograniczenia analizy

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

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 [35].

Polskie dane epidemiologiczne odnaleziono w *Stanowisku Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmięższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*. W Stanowisku przytoczono opinię konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych [43]. Przyjmując populację Polski na poziomie 38 386 tys. mieszkańców [79], współczynnik leczonych może zatem wahać się od 0,8 do 2,6 na 100 tys. mieszkańców. W Stanowisku podano informację, że w latach 2016-2017 wydano 22 zgody na 77 opakowań po 100 tabl. a' 100 mg na całkowitą kwotę 123 200 zł; wskazano, że przy ograniczeniu wniosków tylko dla pacjentów ze zdiagnozowanym cystoskopowo i biopsyjnie śródmięższowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC) i weryfikacji działania po 3 miesiącach, liczba pacjentów będzie przypuszczalnie ograniczona do najwyżej kilkudziesięciu rocznie [43]. W Stanowisku terminy BPS oraz IC niekiedy traktowane są zamiennie, wobec czego nie jest do końca jasne czy rzeczony wniosek dotyczyły BPS czy jedynie IC.

W Rekomendacji nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate

sodium), we wskazaniach: *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*, podano informację, że liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego we wskazaniu *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego* wyniosła 8, a szacunkowy koszt leku wyniósł około 123 200 zł brutto [42].

W Stanowisku Rady Przejrzystości podano informację, że zapadalność na IC/BPS szacuje się na 1,2/100 tys., w Rekomendacji Prezesa dodano informację, że częstość występowania PBS/IC wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn (nie podano źródeł danych, jednak najprawdopodobniej nie są to dane polskie) [42, 43].

W niniejszej analizie uwzględniono opinię wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów, według której w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów może wynosić 742 pacjentów [87]. 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 [7]. 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.”* [5] 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 [20, 21, 22, 23]. 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) [20].

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 [16, 17, 18, 19]. Jednak dostępne są wyniki innych badań oceniających stosowanie PPS [21, 22, 23]. 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) [20]. Należy mieć na uwadze, że w każdej z rozważanych publikacji odsetek dyskontynuacji może być zawyżony w stosunku do scenariusza refundacji PPS, gdyż część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku [21, 22, 23]. 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”* [5]. Wobec powyższego korzystanie jedynie z badań

długookresowych dostarczyłoby danych niezgodnych z przewidywaną praktyką kliniczną w zakresie monitorowania efektów terapii. Optymalnym rozwiązaniem było:

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

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

Przyjęto, że w 60. miesiącu odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%. Odsetek ten przyjęto z analizy angielskiej, w której to analizie zespół ERG weryfikujący jakość analizy uznał, że w 5. roku prognozowany odsetek pacjentów kontynuujących może kształtować się na poziomie 9% (strona 361. [12]); prognozę oparto na modelowaniu z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [12, 20]. Zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię PPS w miesiącach 12-60 przyjęto analogicznie do stopnia zmniejszania według *Hanno 1997* [20], osiągając w 60 miesiącu odsetek kontynuujących równy 9%. W wariancie dodatkowym przyjęto, że w miesiącach 12-60 zmniejszanie się odsetka pacjentów kontynuujących terapię w modelu będzie numerycznie identyczne ze zmniejszaniem się odsetka w miesiącach 12-60 z publikacji *Hanno 1997*.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji odsetka pacjentów kontynuujących terapię o 25% w stosunku do wartości wyjściowej. Koszty inkrementalne wyniosły od 25,6 mln zł oraz 40,3 mln zł

2.8.2. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej było określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia finansowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Wprowadzenie finansowania dotyczy programu lekowego leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS) charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o analizę następstw etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu służącego również obliczeniom na potrzeby analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego elmiron, co pozwoliło zachować pełną zgodność pomiędzy poszczególnymi analizami wchodzącymi w skład raportu oceny technologii medycznej (raport HTA) [6,7,8].

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu istniejącym koszty oszacowano na poziomie od [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron spowoduje wzrost nakładów NFZ do kwot rzędu: [REDACTED]

Całkowite roczne kwoty refundacji produktu leczniczego elmiron oszacowano na: [REDACTED]

Najwyższe koszty w 2. i 3. roku wynikają z faktu, że w 2. roku leczenie rozpoczyna największa część populacji docelowej [REDACTED]; populacja wyznaczona w oparciu o chorobowość). W 3. roku część pacjentów, którzy rozpoczęli

leczenie w 1. i 2. roku, kontynuuje leczenie (kontynuacja terapii została wyznaczona zgodnie z wynikami badań klinicznych); dodatkowo leczenie rozpoczynają chorzy nowozdiagnozowani. W kolejnych latach (4. i 5.) leczeniu poddani są pacjenci kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednich latach oraz pacjenci nowozdiagnozowani. Wyniki przedstawione powyżej wskazują, że pomiędzy 4. i 5. rokiem redukcja kosztów jest względnie bardzo mała, co wskazuje, że koszty ulegają stabilizacji.

Występowanie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego stanowi poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na obniżenie jakości życia oraz obniżając produktywność. Bardzo ważnym aspektem, potencjalnie negatywnie wpływającym na jakość opieki medycznej w Polsce, jest brak technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu BPS [6].

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje szansę na przywrócenie utraconej produktywności.

2.9. Wnioski końcowe

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

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu istniejącym koszty oszacowano na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego elmiron spowoduje wzrost nakładów NFZ do kwot rzędu:

[REDACTED]

Całkowite roczne kwoty refundacji produktu leczniczego elmiron oszacowano na:

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości największe zmiany kosztu inkrementalnego wiązały się z następującymi scenariuszami:

- Minimalna oraz maksymalna liczebność populacji docelowej – koszt inkrementalny wyniósł, odpowiednio [REDACTED];
- Przerwanie leczenia – zakres [REDACTED].

W pozostałych wariantach analizy wrażliwości wyniki nie różniły się znacząco od wyników analizy podstawowej.

Nie zidentyfikowano aspektów etycznych, społecznych oraz prawnych wpływających negatywnie na decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego elmiron. Refundacja produktu leczniczego elmiron nie wpłynie również negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając wymiennie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron, poprzez redukcję objawów choroby, daje również szansę na przywrócenie utraconej produktywności.

3. ZAŁĄCZNIKI

3.1. Szczegółowe wyniki z analizy podstawowej: liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego elmiron

Tabela 17 przedstawia liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego elmiron (w ramach analizy podstawowej).

Tabela 17. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego elmiron (w ramach analizy podstawowej)

Rok horyzontu czasowego	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Koszt inkrementalny
1. rok	■	■	■
2. rok	■	■	■
3. rok	■	■	■
4. rok	■	■	■
5. rok	■	■	■

3.2. Przegląd danych epidemiologicznych

3.2.1. Strategia wyszukiwania

Celem przeglądu danych epidemiologicznych było odnalezienie informacji o rozpowszechnieniu analizowanego wskazania klinicznego. Przegląd danych epidemiologicznych został przeprowadzony w bazie PubMed. Tabela 18 przedstawia strategię wyszukiwania. Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*).

Tabela 18. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie PubMed, data ostatniego wyszukiwania 20.03.2020

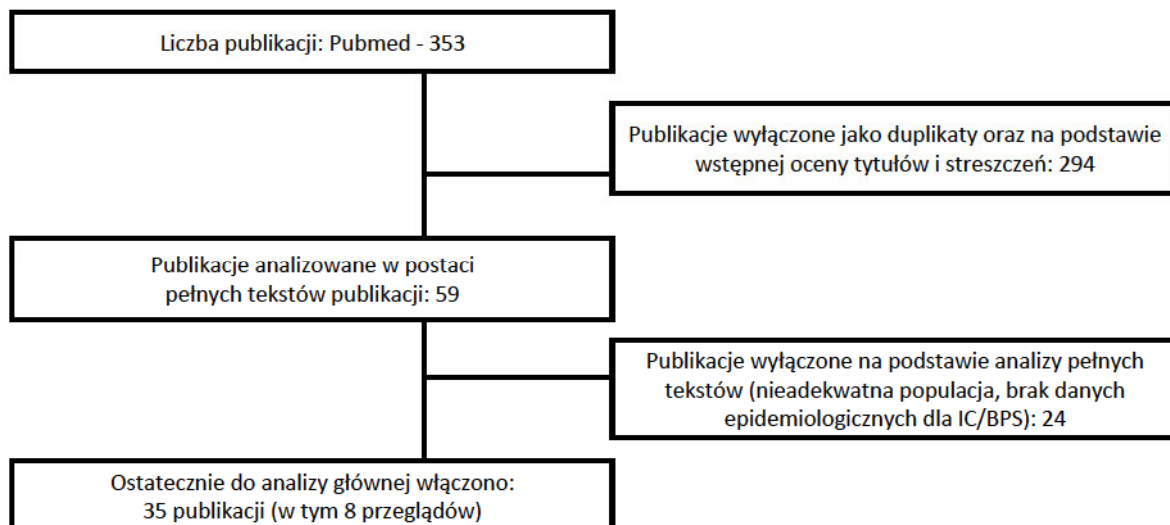
Kwerenda	Liczba abstraktów
((prevalence[Title/Abstract] OR incidence[Title/Abstract] OR epidemiol*[Title/Abstract] OR "burden of illness"[Title/Abstract])) AND (("Interstitial Cystitides"[Title/Abstract] OR "Interstitial Cystitis"[Title/Abstract] OR "Painful Bladder Syndrome"[Title/Abstract] OR "Bladder Pain Syndrome"[Title/Abstract] OR "Bladder Pain Syndromes"[Title/Abstract] OR "Chronic Interstitial Cystitides"[Title/Abstract] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Title/Abstract]))	353

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. Wyszukiwano dane obejmujące rozpowszechnienie występowania IC/BPS (chorobowość). W publikacjach wyszukiwano również następujące dane dodatkowe:

- odsetek chorych z IC/BPS, u których przeprowadzono cystoskopię;
- odsetek chorych z IC/BPS, u których stwierdzono zmiany Hunnera lub glomerulacje;
- odsetek chorych z IC/BPS z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- odsetek chorych z IC/BPS, u których występuje nagłe parcie na mocz;
- odsetek chorych z IC/BPS, u których ma miejsce częste oddawanie moczu.

Ostatecznie do przeglądu włączono 35 publikacji. Poniższy wykres przedstawia diagram opisujący przebieg wyszukiwania publikacji dotyczących danych epidemiologicznych dla IC/BPS.

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących danych epidemiologicznych dla IC/BPS



3.2.2. Zestawienie danych epidemiologicznych (wyniki przeglądu)

Tabela 19 (str. 48) i Tabela 20 (str. 56) przedstawiają zestawienie danych epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 19. Zestawienie danych epidemiologicznych: publikacje przedstawiające wyniki badań

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
Bade 1995 [44]	Kwestionariusz rozesyłany do wszystkich urologów (N=235) w Holandii. Kwestionariusz wypełniło 153 urologów.	-	Chorzy z IC/BPS pod opieką urologów	8 - 16 / 100 000; Mężczyźni : kobiety <1:10	Cystoskopia pod ogólnym znieczuleniem: 63% cystoskopia : 56%	bd	bd	57%	87%	bd	-
Barry 2008 [45]	Ankieta dotycząca stanu zdrowia społeczności obszaru Bostonu; okres badania 2002-2005; kobiety i mężczyźni; wiek 30-79.	5 506	Ból towarzyszący wypełnionemu pęcherzowi i/lub zmniejszenie bólu związane z oddaniem moczu. Zadano dwa pytania w celu zidentyfikowania głównych objawów zgodnych z IC/BPS: „Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból narastał, gdy pęcherz się wypełniał?” „Jak często w ciągu ostatniego miesiąca odczuwałeś ulgę w bólu związaną z oddawaniem moczu?”. Pacjenci określający częstotliwość „dość często” przez okres ≥ 3 miesięcy zostali zdefiniowani jako IC/BPS. (Hanno 1999)	kobiety: 2 600 mężczyźni: 1 300	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Berry 2011 [46]	Doroste kobiety; US; okres badania 2007-2009; Etap 1 objął kontakt telefoniczny w celu określenia występowania objawów IC/BPS; Etap 2 (60-minutowy wywiad)	131 691	Wystąpienie bólu, ucisku lub dyskomfortu w okolicy pęcherza, skutkujące częstym oddawaniem moczu lub uczuciem potrzeby częstego oddawania moczu.	Kobiety Definicja o wysokiej czułości: 6 530; definicja o wysokiej swoistości: 2 700	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Choe 2011 [47]	Ankieta telefoniczna z użyciem zwalidowanego kwestionariusza; okres 22.09.2008-06.10.2008; kobiety; Południowa Korea	2 300	możliwe IC/BPS: "O'Leary-Sant symptom and problem" >= 7 punktów oraz ocena bólu i nokturii >= 2, bez infekcji lub ciąży; prawdopodobne IC/BPS "O'Leary-Sant symptom and problem" >= 12 punktów oraz ocena bólu i nokturii >= 2, bez infekcji lub ciąży.	Kobiety możliwe IC/BPS: 1 200; prawdopodobne IC/BPS 300	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
Clemens 2005 [48]	Wybrzeże Północno-Zachodnie US; okres 01.1998-05.2002;	256 953	Rozważano 4 definicje: 1) pacjenci z rozpoznaniem IC; 2) pacjenci, u których postawiono diagnozę IC bez żadnego kryterium wykluczenia IC; 3) pacjenci, którzy również przeszli cystoskopię; 4) pacjenci, którzy zostali poddani cystoskopii z hydrodystensją w przypadku IC.	Wg definicji (/100 000) 1) K: 197; M: 41; 2) K: 158; M: 28; 3) K: 99 ; M: 19; 4) K: 45; M 8. Kobiety-mężczyźni: 5:1	bd	bd	bd	bd	bd	Wg definicji (/100 00) 2) K: 21; M:4	-
Clemens 2007 [49]	Boston; okres 04.2002-06.2005; 2-godzinne wywiady (w domu osoby ankietowanej)	5 506	Osiem definicji: 1. Występowanie pieczenia, bólu, dyskomfortu lub ucisku w okolicy łonowej lub pęcherza zgłaszana jako dość często lub częściej przez co najmniej 3 miesiące. Definicja ta oparta jest na opracowaniu NIDDK, które wskazało, że ból pęcherza jest najbardziej „spójnym i wyłączającym” objawem u pacjentów z IC/BPS. 2. Obecność bólu, który nasila się, gdy pęcherz się wypełnia lub złagodzenie bólu związane z oddawaniem moczu; objaw zgłaszany jako dość częsty lub częstszy, przez co najmniej 3 miesiące. Objawy te określa się mianem głównych objawów IC/BPS. 3. Definicja 2 plus częste oddawanie moczu. Jest to definicja analogiczna do definicji ICS dla PBS. 4. Występowanie pieczenia, bólu, dyskomfortu lub ciśnienia w okolicy łonowej lub pęcherza zgłoszona z częstotliwością kilka razy lub więcej plus wynik ICSI wynoszący 7 lub więcej [82]. 5. Występowanie pieczenia, bólu, dyskomfortu lub ciśnienia w okolicy łonowej lub pęcherza zgłoszona z częstotliwością kilka razy lub więcej	Wg definicji [%] /1/2/3/4/5/6 Ogółem / 960/ 2 000/ 1 640/ 1 940/ 750/ 630 M: /400/ 1 220/ 1 070/ 1 100/ 250/ 400 K: /1 470/ 2 710/ 2 150/ 2 690/ 1 200/ 830	bd	bd	Wg definicji [%] 1: 100,00 2: 100,00 3 :100,00 4: 62,90 5: 77,93 6: 100,00 7: 17,02 8: 40,80	Wg definicji [%] 1: 62,19 2: 55,76 3: 66,05 4: 79,16 5: 94,94 6: 100,00 7: 64,19 8: 97,66	Wg definicji [%] 1: 89,39 2: 81,71 3: 100,00 4: 90,19 5: 100,00 6: 100,00 7: 92,84 8: 100,00	bd	Definicje 7 i 8 nie zostały przedstawione w sekcji wyników, w związku z faktem, że ból jest charakterystycznym objawem PBBS.

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
			plus wynik ICSI wynoszący 12 lub więcej. 6. Definicja 2 plus częste oddawania moczu, nagłe parcie na pęcherz i oddawanie moczu w nocy. Objawy te są zgodne z definicją IC dotyczącą badań NIDDK, która wymaga bólu pęcherza, pilności (parcie na pęcherz), częstego oddawania moczu w ciągu dnia i nokturii. 7. Wynik ICSI 7+. U pacjentów ze zdiagnozowanym IC służy do definiowania objawów umiarkowanych do ciężkich. 8. Wynik ICSI 12+. U pacjentów ze zdiagnozowanym IC służy do definiowania ciężkich objawów.								
Curhan 1999 [50]	US, pielęgniarki (<i>Nurses' Health Study</i> ; NHS)	NHS I = 91 155; NHS II = 93 428.	NHS I: czy kiedykolwiek zdiagnozowano IC w oparciu o cystoskopię. NHS II: czy kiedykolwiek zdiagnozowano IC.	Kobiety NHS I: 52 / 100 000 NHS II: 67 / 100 000	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Doiron 2016 [51]	Pacjenci z 1 ośrodka (leczeni przez jednego z autorów publikacji - JCN). Kanada.	469; cystoskopia przeprowadzona u 359.	Pacjenci z diagnozą IC/BPS	nie dotyczy	76,5%	Hunner: 12,3%	bd	bd	bd	bd	-
Ibrahim 2007 [52]	Badanie przekrojowe (ankieta). Porównanie charakterystyki grupy chorych z grupą kontrolną (<i>Midwestern referral center</i>). Badanie dotyczyło dorosłych kobiet. Stany Zjednoczone.	Grupa kontrolna: 823 grupa chorych na IC: 215	Definicja w grupie kontrolnej: postawiona diagnoza IC (kiedykolwiek w historii). Ograniczone objawy podobne do IC (<i>IC-like symptoms</i> ; ICLS): Kobiety, które zgłosiły „ból w miednicy w ciągu ostatnich sześciu miesięcy” oraz u których kiedykolwiek zdiagnozowano "częste oddawanie moczu" i / lub kiedykolwiek zdiagnozowano "pilną potrzebę oddawania moczu". Rozszerzone objawy podobne do IC (<i>IC-like symptoms</i> ; ICLS):	Kobiety Zdiagnozowane IC: 3 700 Ograniczone ICLS: 4 400 Rozszerzone ICLS: 17 300	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagłe parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
			Kobiety, które zgłosiły „ból miednicy w ciągu ostatnich sześciu miesięcy” z rozpoznaniem lub bez rozpoznania „częstotliwości” lub „nagłej potrzeby”.								
Inoue 2009 [53]	Doroste kobiety. Populacja ogólna Japonii. Reprezentatywna grupa wylosowana spośród kobiet zarejestrowanych w "Yahoo! JAPAN". 2007 rok. Jako kwestionariusz wykorzystano "The O'Leary-Sant (OLS) Symptom Index".	32 074	Definicja PBS (możliwe przypadki PBS): objawy poważne (co najmniej 12 pkt wg OLS, nokturia (dwa razy lub więcej) i ból (2 punkty lub więcej)).	0,265%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	populacja badana - odczuwanie bólu lub pieczenia w pęcherzu: 14,3%
Ito 2000 [54]	Japonia; kwestionariusz rozesłany do 300 urologów (pracujących szpitalach)	262 urologów	Liczba pacjentów z IC (rocznie)	Ogółem: 1,2 /100 000 K: 4,5 / 100 000 mężczyźni-kobiety: 1 : 5,8	Cystoskopia : 42,6% Cystoskopia pod znieczuleniem ogólnym: 24,8%	bd	54,4% (nie podano oceny nasilenia)	33,30%	72,20%	bd	-
Lee 2014 [55]	Pacjenci leczeni w trzech szpitalach w Tajwanie. Rekrutacja pacjentów do badania miała miejsce 02.2004 - 03.2006. Pacjentów w badaniu diagnozowano na podstawie wyników cystoskopii uznanych za główne kryteria rozpoznania.	319	Pacjenci z diagnozą IC/BPS zgodnie z kryteriami NIDDK.	Stosunek kobiety - mężczyźni: 86–14%.	100%	bd	80% pacjentów odczuwa ból (nie podano stopnia nasilenia)	43%	94%	bd	-
Lee 2018 [56]	Populacja z bazy "Longitudinal Health Insurance Database 2010", reprezentatywnej dla ogólnokrajowej bazy "the National Health Research Institute	1 000 000	Zdiagnozowane przypadki IC/BPS (ICD-9 code 595.1).	Prewalencja 2-letnia: 2002: 21,8 (K 35,4; M 7,2) 2003: 42,3 (K 63,5 ;M 19,4) 2004: 39,6 (K 54,6; M 23,5) 2005: 33,2 (K 48,2; M	bd	bd	bd	bd	bd	Zapadalność roczna: 2002: 21,8 (K 35,4; M 7,2) 2003: 20,8 (K 28,6; M 12,3) 2004: 19,3 (K 26,6;	-

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników	
	Database TM . Analiza zachorowań w latach 2002-2013. Taiwan.			17,1) 2006: 31,7 (K 50; M 11,9) 2007: 35,7 (K 57,2; M 12,4) 2008: 42,8 (K 66,7; M 16,8) 2009: 47,1 (K 73,4; M 18,5) 2010: 44,1 (K 66,8; M 19,3) 2011: 41,7 (K 61; M 20,9) 2012: 39,6 (K 59,2; M 18,3) 2013: 40,2 (K 60,6; M 18,2)							M 11,5) 2005: 14,2 (K 22; M 5,8) 2006: 17,5 (K 28,1; M 6,1) 2007: 18,4 (K 29,5; M 6,4) 2008: 24,5 (K 37,6; M 10,4) 2009: 23,1 (K 36,7; M 8,3) 2010: 21,3 (K 30,7; M 11,1) 2011: 20,4 (K 30,3; M 9,8) 2012: 19 (K 28,7; M 8,5) 2013: 21,1 (K 31,7; M 9,7)	
Leppilahti 2002 [57]	Reprezentatywna subpopulacja z populacji dorosłych kobiet (18-71 r. ż.). Ankieta rozesyłana drogą mailową. 2000 rok. Finlandia.	1 331	Definicja PBS: możliwe IC/BPS- objawy poważne (co najmniej 7 pkt wg OLS), nokturia (dwa razy lub więcej) i ból (2 punkty lub więcej) ¹ wykluczenie infekcji układu moczowego oraz ciąży; prawdopodobne IC/BPS- objawy poważne (co najmniej 12 pkt wg OLS), nokturia (dwa razy lub więcej) ¹ i ból (2 punkty lub więcej) ¹ wykluczenie infekcji układu moczowego oraz ciąży.	możliwe: 2 630 prawdopodobne IC/BPS: 450	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-	
Leppilahti 2005 [58]	Reprezentatywna subpopulacja z populacji dorosłych kobiet (18-71 r. ż.). Ankieta rozesyłana drogą mailową. Pacjentki z możliwym IC/BPS (objawy poważne tj. co najmniej 7 pkt wg OLS i wykluczenie infekcji układu moczowego oraz ciąży) zostały zaproszone do przeprowadzenia	1331	Rozpoznanie prawdopodobnego IC oparto na kryteriach NIDDK. Doświadczeni urolodzy mogli wystawić diagnozę możliwego IC, jeśli wykluczono inne choroby pęcherza, oraz kryteria NIDDK nie były ściśle spełnione.	Kobiety prawdopodobne IC: 300 możliwe/prawdopodobne IC: 680	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-	

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
badania klinicznego. Finlandia.											
Lifford 2009 [59]	US, pielęgniarki (<i>Nurses' Health Study</i> ; NHS); kobiety, które odpowiedziały na ankietę w 2004 r.	67 095	Standardowa definicja PBS: ból, dyskomfort lub pieczenie w miejscu miednicy lub pęcherza moczowego przez ponad 3 miesiące z rzędu, któremu towarzyszy częste oddawanie moczu lub nagłe parcie na pęcherz. Alternatywna definicja 1: PBS z wykluczeniem kobiet z nagłym nietrzymaniem moczu, zdefiniowanym jako wyciek co najmniej raz w tygodniu związany z nagłą i pilną potrzebą pójścia do łazienki. Alternatywna definicja 2: PBS u kobiet zgłaszających również objawy bólu związanego z pełnym pęcherzem oraz ulgą w bólu przy oddawaniu moczu.	Kobiety Standardowa definicja PBS: 2 395 Alternatywna definicja 1: 1 946 Alternatywna definicja 2: 1 379	bd	bd	bd (14,8%: łagodne PBS (liczba punktów <=6), 56,2%: ciężkie PBS (liczba punktów >=12))	Pilna potrzeba lub ból przy pełnym pęcherzu: 37,1%, zazwyczaj 16,0%. Ulga w bólu lub dyskomforcie: 55,6%, zazwyczaj 33,2%.	73,9%: 8 lub mniej w ciągu dnia; 19,4%: 9-12 oraz 5,5% > 12 w ciągu dnia; 35,1%: 2 lub więcej w ciągu nocy.	bd	-
Link 2008 [60]	Ankieta dotycząca stanu zdrowia społeczności obszaru Bostonu; okres badania 2002-2005; kobiety i mężczyźni; wiek 30-79.	5 506	Ból towarzyszący wypełnionemu pęcherzowi i/lub zmniejszenie bólu związane z oddaniem moczu. Zadano dwa pytania w celu zidentyfikowania głównych objawów zgodnych z IC/BPS: „Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból narastał, gdy pęcherz się wypełniał?” „Jak często w ciągu ostatniego miesiąca odczuwałeś ulgę w bólu związaną z oddaniem moczu?”. Pacjenci określający częstotliwość „dość często” przez okres ≥ 3 miesięcy zostali zdefiniowani jako IC/BPS. (Hanno 1999)	kobiety: 2 600; mężczyźni 1 300	bd	bd	bd	częste oddawanie moczu i parcie: 54,9% mężczyźni: 57,1% kobiety: 53,9%	częste oddawanie moczu i parcie: 54,9% mężczyźni: 57,1% kobiety: 53,9%	bd	-
Loving 2014 [61]	Dania. Dorosłe kobiety. Przekrojowe badanie, z użyciem kwestionariusza	1 179	Pacjentki raportujące zdiagnozowanie IC/BPS.	Kobiety 340	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagłe parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
	rozesłanego drogą mailową; celem badania było oszacowanie rozpowszechnienia przewlekłego bólu miednicy. Okres przeprowadzenia badania 11.2010-04.2011.										
Mazeaud 2019 [62]	Jednośrodkowe obserwacyjne badanie epidemiologiczne oparte na retrospektywnym przeglądzie charakterystyki 134 pacjentów leczonych z powodu IC / BPS od 01.2010 r. do 12.2016 r. Pacjentów podzielono na dwie grupy według anatomicznej pojemności pęcherza mierzonej w znieczuleniu ogólnym: ≤ 400 ml (n = 40) i > 400 ml (n = 94). Kobiety stanowiły 71% przypadków.	134	Charakterystyka chorych na PBS (zgodna z ESSIC)	nie dotyczy	100%	Hunner: 18,7% Glomerulacja: 49,2%	bd	bd	bd	bd	-
Morales-Solchaga 2019 [63]	Retrospektywna analiza pacjentów z 37 ośrodków urologicznych w Hiszpanii.	bd (charakterystykę przedstawił dla 329 pacjentów)	Pacjenci ze zdiagnozowanym PBS.	5,4% spośród pacjentów (w tym kobiety stanowiły 89,9%)	85,6%	(spośród poddanych cystoskopii z hydrodystensją) Glomerulacja: 48,4% wrzody Hunnera: 12,8%	75,9% (wg kwestionariusza EQ-5D-5L; ból/dyskomfort wywołujące problem umiarkowane, ciężkie, ekstremalne)	55,9% (wg kwestionariusza 3 DVD, 3-day voiding diary)	88,7% (wg kwestionariusza 3 DVD, 3-day voiding diary)	bd	-
Nickel 2005 [64]	Pacjenci ze zdiagnozowanym IC w poradniach	8 712	OLS	(% spośród pacjentów)	48%	bd	bd	bd	bd	bd	-

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
	urologicznych (prospektywne badanie pacjentów z poradni urologicznych). Kanada.			Łącznie: 2,8% Kobiety: 7,9% Mężczyźni: 0,4%							
Oravisto 1975 [65]	Badanie zdrowia 970 000 osób w Helsinkach w 1971 roku.	970 000	bd	łącznie: 10,1 Kobiety: 18,1	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Dane w oparciu o przegląd Lukban 2001
Rais-Bahrami 2012 [66]	Przegląd (retrospektywnie) 268 pacjentów, zdiagnozowanych w latach 1990-2008. USA.	268	IC/BPS wg kryteriów NIDDK (<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>)	nie analizowano	bd	Hunner: 34,3%	bd	58,6%	61,9%	bd	W publikacji wyniki podano dla trzech grup wiekowych (<30, 30-59, >=60). Wartości z tej tabeli zostały przeliczone.
Rosenberg 2005 [67]	Pacjentki (18+) zgłaszające się do podstawowej opieki zdrowotnej (jeden ośrodek) w okresie od 09.01.2004-24.09.2004; przeprowadzono dwie ankiety: <i>O'Leary-Sant (OLS) IC symptom and problem index</i> , oraz the <i>Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) patient symptom scale</i> . US.	1 218	OLS: możliwe IC/BPS- objawy poważne (co najmniej 7 pkt wg OLS), nokturia (dwa razy lub więcej) i ból (2 punkty lub więcej); OLS: prawdopodobne IC/BPS- objawy poważne (co najmniej 12 pkt wg OLS), nokturia (dwa razy lub więcej) i ból (2 punkty lub więcej). PUF: w oparciu o korelacje pomiędzy PST (<i>potassium sensitivity test</i>) i wynikiem ankiety PUF.	Kobiety możliwe: 1 100 prawdopodobne: 600 PUF: 12 600	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Song 2009 [68]	Kwestionariusz (BFLUTS) rozesyłany mailowo do losowej próbki kobiet z miasta Fuzhou (Chiny). 2002 rok.	4 684	Odczuwanie bólu pęcherza i co najmniej 2 dolegliwości spośród (a) częstotliwości, (b) nagłej potrzeby lub (c) nokturii. Aby zostać zakwalifikowanym jako objawy PBS, konieczne były	Kobiety 980	bd	bd	zobacz komentarz	zobacz komentarz	zobacz komentarz	bd	łącznie: 60,9% w tym: 34,8%: ból pęcherza + nagłe

Publikacja	Populacja	N	Definicja	Chorobowość	% pacjentów poddanych cystoskopii	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Nagle parcie na pęcherz	Częste oddawanie moczu	Zapadalność	Komentarz do wyników
			następujące kombinacje objawów: Ból pęcherza + pilność (parcie na pęcherz) + częstotliwość; Ból pęcherza + pilność + nokturia; Ból pęcherza + częstotliwość + nokturia; Ból pęcherza + pilność + częstotliwość + nokturia.								parcie + częste oddawanie moczu 26,1%: ból pęcherza + nagłe parcie + częste oddawanie moczu + nokturia
Suskind 2013 [69]	Dorośli mężczyźni; US; okres badania 02-03.2010; Etap 1 objął kontakt telefoniczny w celu określenia występowania objawów m.in. IC/BPS; Etap 2 objął wywiad pogłębiony	6 072	Problemy z bólem, uciskiem lub dyskomfortem w okolicy miednicy lub pęcherza? Z bólem mogło wiązać się uczucie (ale nie musiało) potrzeby częstego oddawania moczu. Zdiagnozowanie IC/BPS przez lekarza.	Mężczyźni definicja o wysokiej czułości: 4 200; definicja wysokiej swoistości 1 900	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-
Temml 2007 [70]	Kobiety dorosłe biorące udział w dobrowolnym badaniu zdrowia w Wiedniu przeszły szczegółowe badanie zdrowia i wypełniły kwestionariusz O'Leary-Sant IC (OLS). Austria (Wiedeń)	981	U kobiet z wysokim wynikiem oceny objawów (>=12 punktów), oraz z nokturią (> 2) i bólem.	Kobiety 306	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-

Tabela 20. Zestawienie danych epidemiologicznych: publikacje przedstawiające wyniki przeglądów

Publikacja	Chorobowość	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Zapadalność	Komentarz do wyników
Davis 2015 [71]	-	-	bd	Publikacje uwzględnione w przeglądzie.
Fall 2020 [72]	-	Odsetek pacjentów ze zmianami Hunnera HLD Rok / author / % / N 1949 / Hand / 13% / 223	bd	-

Publikacja	Chorobowość	Glomerulacja albo wrzody Hunnera	Zapadalność	Komentarz do wyników
		1993 / Koziol et al. / 20% / 374 2004 / Forrest and Schmidta / 10% / 92 2008 / Braunstein et al. / 39% / 223 2012 / Logadottir et al. / 55% / 393 2013 / Killinger et al. / 17% / 214		
Lukban 2001 [73]	Jonson 1994: United States (NHIS); 1989; survey of those answering "yes" to painful bladder or IC. Ogółem: 510 / 100 000; K: 870 / 100 000	-	bd	Publikacje uwzględnione w przeglądzie. (za wyjątkiem Jonson 1994: nie odnalezione w ramach przeszukiwania bazy PubMed)
Parsons 2007 [74]	Held et al. (1990): ankieta wśród urologów, USA (1987); Prewalencja: K – 30 / 100 000 Roberts et al. (2003): USA (1976–1996); K – 114; M – 69,7 Częstotliwość prawdopodobnej obecności śródmięzdzowego zapalenia pęcherza moczowego (IC) wśród uczestników badań przesiewowych z wykorzystaniem kwestionariusza bólu miednicy i pilności / częstotliwości (PUF) Publikacja / N / % / K / M Parsons et al, (2002) / 317 / 22 / – Parsons and Tatsis (2004) / 49 / 31 / – Rosenberg et al, (2007) / 3883 / 17,5 / 8,3 Stanford et al, (2007) / 1066 / 25 / –	-	Publikacje uwzględnione w przeglądzie.	Publikacje uwzględnione w przeglądzie. (za wyjątkiem Held 1990 i Roberts 2003: nie włączone w ramach przeszukiwania bazy PubMed)
Patnaik 2017 [75]	-	-	bd	Publikacje uwzględnione w przeglądzie.
Sibert 2010 [76]	-	-	Publikacje uwzględnione w przeglądzie.	Publikacje uwzględnione w przeglądzie. (za wyjątkiem Link: mała populacja)
Sung 2009 [77]	-	-	bd	Publikacje uwzględnione w przeglądzie.
Whitmore 2019 [78]	-	Publikacja / rok / N / % chorych ze zmianami Hunnera Parsons et al. / 1987 / 62 / 28% Fall et al. / 1987 / 28 / 57% Koziol et al. / 1996 / 565 / 20% Peeker et al. / 2002 / 130 / 56% Braunstein et al. / 2008 / 223 / 39% Rais et al. 2011 / 268 / 34% Logadottir et al. / 2012 / 393 / 55%	bd	Panel ekspertów dokonał przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zmiany Hunnera w IC/BPS

W przeglądanych nie odnaleziono danych dotyczących % pacjentów poddanych cystoskopii, bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłego parcia na pęcherz oraz częstego oddawania moczu.

3.3. Informacje o umowach NFZ

Tabela 21. Informacja o kontraktach za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia – świadczenie w zakresie urologii i okulistyki.

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

4. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 18.03.2020.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020.
5. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu). Dostęp https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 18.03.2020.
6. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego – analiza problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
7. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego – analiza kliniczna. Kraków, czerwiec 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
8. ██████████ Produkt leczniczy elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego – analiza ekonomiczna. Kraków, czerwiec 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron.
9. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pentosan polysulfate sodium 100mg hard capsules (Elmiron®). SMC2194 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4886/pentosan-elmiron-final-october-2019-for-website.pdf>, data dostępu 26.03.2020.
10. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2017 Apr;36(4):1178-1186.
11. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. Technology appraisal guidance [TA610] Published date: 13 November 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 26.03.2020
12. NICE. Single Technology Appraisal. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364]. Committee Papers. Issue date: October 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6965796494>, data dostępu 18.06.2020.
13. NICE. Single Technology Appraisal. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364]. Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/committee-papers-2>, data dostępu 18.06.2020.
14. NICE. Final appraisal document. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/final-appraisal-determination-document>, data dostępu 18.06.2020.
15. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome [ID1364]. Chair's presentation 2nd Appraisal Committee Meeting – 21 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/documents/1-2>, data dostępu 18.06.2020.
16. Sant GR, Propert KT, Hanno PM, Burks D, Culkin D et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810–815.

17. Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol 1987; 138: 513-16.
18. Mulholland SG, Sant GR, Hanno P, Staskin DR, Parsons L. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. Urology. 1990;35(6):552-8.
19. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A Quantitatively Controlled Method to Study Prospectively Interstitial Cystitis and Demonstrate the Efficacy of Pentosanpolysulfate. The Journal of urology. 1993;150(3):845-8.
20. Hanno PM. Analysis of long-term elmiron therapy for interstitial cystitis. Urology. 1997;49(5 SUPPL.):93-9.
21. Nickel, J.C., et al., Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. Urology, 2005. 65(4): p. 654-8.
22. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome. Can Urol Assoc J. 2011 Apr;5(2):113-8.
23. Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, Schmidt D, Messing E, Bruskewitz RC. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. Urology. 1998 Mar;51(3):381-7.
24. Arlandis S, Franco A, Mora AM, Rebollo P. Validation of the Spanish version of the Bladder Pain/Interstitial Cystitis-Symptom Score (BPIC-SS) questionnaire. A useful tool for the diagnosis of bladder pain syndrome. Actas Urol Esp. 2018 Sep;42(7):457-464.
25. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2018 r. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/13/1/trwanie_zycia_2018_tablica_a.xlsx, data dostępu 18.06.2020.
26. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Jr., Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology. 1997;49(5A Suppl):58-63.
27. Hakimi Z, Houbiers J, Pedersini R, Vietri J. The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. Urology. 2017 Jan;99:84-91.
28. Strona internetowa PIT.PL. Wymiar czasu pracy 2020. Dostęp <https://www.pit.pl/dni-wolne-od-pracy-wymiar-czasu-pracy/>, data dostępu 18.06.2020.
29. GUS. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 lutego 2020 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2019 r. Dostęp <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2019-roku.273.7.html>, data dostępu 18.06.2020.
30. Załącznik nr 5 do ZARZĄDZENIA Nr 25/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2020 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
31. Załącznik nr 7 do ZARZĄDZENIA Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. Charakterystyka grup.
32. NFZ. Informator o umowach, Dostęp <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=07>, data dostępu 18.06.2020.
33. ROZPORZĄDZENIE RADY MINISTRÓW z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. (Dz.U. 2019 poz. 1778)
34. Tseng CS, Chang SJ, Meng E, Chang HC, Lee YJ. The efficacy of pentosan polysulfate monotherapy for preventing recurrent urinary tract infections in women: A multicenter open-label randomized controlled trial. J Formos Med Assoc. 2019 Dec 5.
35. Gołąbek T, Przydacz M, Chłosta PL. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowego zapalenia pęcherza. Przegląd Urologiczny, Suplement 2019/3 (115); 1-8. Dostęp https://www.pturof.org.pl/Image/files/PU%203%20Suplement%20-%20zalecenia%20-%20srodmiaszowe_zapalenie%20pecherza.pdf, data dostępu 18.06.2020.
36. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Dostęp <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#9>, data dostępu 18.02.2020.
37. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. American Urological Association. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (2014). Dostęp [https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-\(ic/bps\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis-(ic/bps)-guideline), data dostępu 18.06.2020.

38. Tirlapur SA, Birch JV, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. BJOG 2016; 124:e46–e72. Wersja polskojęzyczna (Tirlapur 2016 by MP) dostępna na stronie <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/172051,zespol-bolesnego-pecherza-moczowego>, data dostępu 18.06.2020.
39. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. J Urol. 2007 Apr;177(4):1390-4.
40. Nickel JC, Christopher KP, John F et al. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. J Urol 2009; 181: 2555.
41. Berry SH, Hayes RD, Suttorp M et al: Health related quality of life impact of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and other symptomatic disorders. J Urol 2009; 181: 90.
42. AOTMiT. Rekomendacja nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/REK/RP_28_2018_elmiron.pdf, data dostępu 18.06.2020.
43. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/SRP/U_12_97_180326_stanowisko_29_Elmiron_import_docelowyw.pdf, data dostępu 18.06.2020.
44. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol. 1995 Dec;154(6):2035-7; discussion 2037-8.
45. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, McKinlay JB; Boston Area Community Health (BACH) Investigators. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. BJU Int. 2008 Jan;101(1):45-51. Epub 2007 Sep 13.
46. Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. J Urol. 2011 Aug;186(2):540-4.
47. Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. World J Urol. 2011 Feb;29(1):103-8.
48. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. J Urol. 2005 Jan;173(1):98-102; discussion 102.
49. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. J Urol. 2007 Apr;177(4):1390-4.
50. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. J Urol. 1999 Feb;161(2):549-52.
51. Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical Phenotyping Does Not Differentiate Hunner Lesion Subtype of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Relook at the Role of Cystoscopy. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jun;295(6):1341-1359.
52. Ibrahim IA, Diokno AC, Killinger KA, Carrico DI, Peters KM. Prevalence of self-reported interstitial cystitis (IC) and interstitial-cystitis-like symptoms among adult women in the community. Int Urol Nephrol. 2007;39(2):489-95. Epub 2007 Mar 13.
53. Inoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. N eurourol Urodyn. 2009;28(3):214-8.
54. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. BJU Int. 2000 Oct;86(6):634-7.
55. Lee MH, Lin AT, Kuo HC, Chen YF. Clinical Characteristic Picture and Impact of Symptoms on Quality of Life of Interstitial Cystitis Patients in Taiwan. Low Urin Tract Symptoms. 2014 Jan;6(1):20-5.
56. Lee MH, Chang KM, Tsai WC. Morbidity rate and medical utilization in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int Urogynecol J. 2018 Jul;29(7):1045-1050.

57. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):139-43.
58. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A; Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study Group. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol.* 2005 Aug;174(2):581-3.
59. Lifford KL, Curhan GC. Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology.* 2009 Mar;73(3):494-8.
60. Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM, Hall SA, Eggers PW, Kusek JW, McKinlay JB. Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):599-606.
61. Loving S, Thomsen T, Jaszczak P, Nordling J.F. Female chronic pelvic pain is highly prevalent in Denmark. A cross-sectional population-based study with randomly selected participants. *Scand J Pain.* 2014 Apr 1;5(2):93-101.
62. Mazeaud C, Rigaud J, Levesque A, Madec FX, Le Clerc QC, Wack M, Le Normand L, Riant T, Perrouin-Verbe MA. Stratification of Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome According to the Anatomical Bladder Capacity. *Urology.* 2019 Jan;123:87-92.
63. Morales-Solchaga G, Zubiaur-Libano C, Peri-Cusí L, Adot-Zurbano JM, Arlandis-Guzmán S, Franco-de Castro A, Castillejo C; Grupo de Investigación de Resultados en Salud en Urología Funcional y Urodinámica (Grupo IFU). Bladder pain syndrome: Prevalence and routine clinical practice in women attending functional urology and urodynamics units in Spain. *Actas Urol Esp.* 2019 Mar;43(2):62-70.
64. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology.* 2005 Nov;66(5):935-40.
65. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(2):75-7.
66. Rais-Bahrami S, Friedlander JJ, Herati AS, Sadek MA, Ruzimovsky M, Moldwin RM. Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU Int.* 2012 May;109(9):1356-9.
67. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2231-4.
68. Song Y, Zhang W, Xu B, Hao L, Song J. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):22-5.
69. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttrop MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol.* 2013 Jan;189(1):141-5.
70. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):803-8; discussion 809. Epub 2006 Aug 30.
71. Davis NF, Gnanappiragasam S, Thornhill JA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public. *Transl Androl Urol.* 2015 Oct;4(5):506-11.
72. Fall M, Nordling J, Cervigni M, Dinis Oliveira P, Fariello J, Hanno P, Kåbjörn-Gustafsson C, Logadottir Y, Meijlink J, Mishra N, Moldwin R, Nasta L, Quaghebeur J, Ratner V, Sairanen J, Taneja R, Tomoe H, Ueda T, Wennvik G, Whitmore K, Wyndaele JJ, Zaitcev A. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol.* 2020 Feb 28:1-8.
73. Lukban JC, Parkin JV, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review. *Pain Med.* 2001 Mar;2(1):60-71.
74. Parsons JK, Kurth K, Sant GR. Epidemiologic issues in interstitial cystitis. *Urology.* 2007 Apr;69(4 Suppl):5-8.
75. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Butticiè S, Noventa M, Gizzo S, Valenti G, Rapisarda AMC, La Rosa VL, Magno C, Triolo O, Dandolu V. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;295(6):1341-1359.
76. Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. [Chronic pelvic pain: epidemiology and economic impact]. *Prog Urol.* 2010 Nov;20(12):872-85.

77. Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Sep;36(3):421-43.
78. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol.* 2019 Jun;26 Suppl 1:26-34.
79. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2019). Dostęp https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/26/1/ludnosc_stan_i_struktura_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_na_30.06.2019.pdf, data dostępu 18.06.2020.
80. Pape J, Falconi G, De Mattos Lourenco TR, Doumouchtsis SK, Betschart C. Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *Int Urogynecol J.* 2019 Nov;30(11):1795-1805.
81. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int.* 2018 Nov;122(5):729-743.
82. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J: The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49: 58.
83. Ustawa z dnia 11.03.2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2020 r. poz. 106 z późn. zmianami)
84. Załącznik nr 1k (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
85. Załącznik nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
86. Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
87. 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.
88. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. Dostęp online <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>, data dostępu 22.06.2020.
89. National Institute for Clinical Excellence. NICE citizens council report ultra orphan drugs. London: NICE; 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf_NBK401721.pdf,
90. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>, data dostępu 22.06.2020.,
91. Schuller Y., Hollak C.E.M. & Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 10, 92 (2015).
92. Richter T., Janoudi G., Amegatse W. et al. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet J Rare Dis* 13, 15 (2018).
93. Projekt programu lekowego „Polisarczan pentozanu sodu w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera”. Dokument nieopublikowany.
94. Załącznik nr 1k (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

5. SPIS TABEL

Tabela 1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu) ..	16
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu.	19
Tabela 3. Odpowiedź na leczenie (ocena badacza) po 3. miesiącu – wyniki meta-analizy	19
Tabela 4. Względny wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.	21
Tabela 5. Skuteczność terapii PPS wśród leczonych – zestawienie.	21
Tabela 6. Odsetek pacjentów leczonych według <i>Hanno 1997</i>	23
Tabela 7. Odsetki pacjentów w modelu z rozróżnieniem na stany modelu – zestawienie	23
Tabela 8. Wpływ bólu pęcherza na produktywność i codzienną aktywność – <i>Hakimi 2017</i>	26
Tabela 9. Produkt leczniczy elmiron – koszt jednostkowy.	27
Tabela 10. Wizyta w poradni urologicznej – koszt jednostkowy.	28
Tabela 11. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy.	29
Tabela 12. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu.	30
Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu	32
Tabela 14. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ	34
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości; perspektywa NFZ	37
Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	40
Tabela 17. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego elmiron (w ramach analizy podstawowej)	46
Tabela 18. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie PubMed, data ostatniego wyszukiwania 20.03.2020	46
Tabela 19. Zestawienie danych epidemiologicznych: publikacje przedstawiające wyniki badań	48
Tabela 20. Zestawienie danych epidemiologicznych: publikacje przedstawiające wyniki przeglądów	56
Tabela 21. Informacja o kontraktach za 2020 rok dla trzech świadczeniodawców o największym łącznym kontrakcie w mazowieckim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia – świadczenie w zakresie urologii i okulistyki.	58

6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (<i>global evaluation scales</i>) wśród pacjentów leczonych PPS	20
Wykres 2. Odsetek pacjentów kontynuujących terapię – wartości uwzględnione w modelu (przed korektą do połowy cyklu).	25
Wykres 3. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: perspektywa NFZ	34
Wykres 4. Wyniki analizy wrażliwości – diagram tornado; perspektywa NFZ	36
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących danych epidemiologicznych dla IC/BPS	47