

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

Produkt leczniczy elmiron®
(polisiarczan pentozanu sodu)
w leczeniu
śródmiażdżowego zapalenia
pęcherza moczowego
z glomerulacjami lub zmianami
Hunnera
– analiza ekonomiczna

Kraków, grudzień 2024 r.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. WSTĘP	8
2. ANALIZA EKONOMICZNA.....	9
2.1. METODYKA.....	9
2.1.1. Cel analizy	9
2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej	9
2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
2.1.5. Perspektywa	11
2.1.6. Technika analityczna	11
2.1.7. Horyzont czasowy.....	12
2.1.8. Dyskontowanie	13
2.2. MODEL DECYZYJNY.....	13
2.2.1. Wprowadzenie do opisu modelu.....	13
2.2.2. Opis schematu modelu	14
2.2.3. Walidacja modelu.....	16
2.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU.....	16
2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	16
2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	17
2.3.2.1. PPS.....	17
2.3.2.2. BSC	19
2.3.3. Zdarzenia niepożądane.....	20
2.3.4. Prawdopodobieństwo zgonu.....	20
2.3.5. Progresja choroby.....	20
2.3.6. Podsumowanie rozkładu pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu	20
2.3.7. Dane dotyczące zużycia zasobów	21
2.3.7.1. Dawkowanie PPS	21
2.3.7.2. Podanie PPS.....	21
2.3.7.3. Monitorowanie.....	21
2.3.8. Dane dotyczące kosztów jednostkowych	22
2.3.8.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego elmiron®	22
2.3.8.2. Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej.....	23
2.3.8.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna.....	23
2.3.8.4. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiarczanem pentożanu sodu.....	24
2.3.9. Użyteczności	26
2.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	28
2.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU	28
2.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	33
2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych).....	33
2.6.2. Analiza podstawowa.....	34
2.6.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	35
2.6.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	35
2.6.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	43
2.7. WYNIKI ANALIZY KONSEKWENCJI KOSZTÓW: PPS, CYSTEKTOMIA, NEUROMODULACJA NERWÓW KRZYŻOWYCH	46
2.7.1. Dane wejściowe do analizy konsekwencji kosztów	46
2.7.2. Wyniki analizy konsekwencji kosztów	48
2.8. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	49

2.8.1. Ograniczenia analizy	49
2.8.2. Dyskusja.....	51
2.9. WNIOSKI KOŃCOWE	52
3. ZAŁĄCZNIKI	54
3.1. TABLICE TRWANIA ŻYCIA.....	54
3.2. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	57
3.2.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych.....	57
3.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	58
3.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	59
3.2.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	60
3.3. PRZEGLĄD UŻYTECZNOŚCI	63
3.3.1. Metodyka przeglądu użyteczności.....	63
3.3.2. Strategie wyszukiwania użyteczności	63
3.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności	63
3.3.1. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności włączonych do przeglądu.....	64
3.4. WYNIKI ANALIZY REGRESJI DLA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY UŻYTECZNOŚCIĄ I WYNIKIEM W SKALI ICSI.....	65
3.5. INFORMACJE O UMOWACH NFZ	65
4. PIŚMIENNICTWO.....	66
5. SPIS TABEL	69
6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	70

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	19 grudnia 2024 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

	• Metodyka analizy • Wyszukiwanie i analiza danych • Analiza danych kosztowych • Przegląd analiz ekonomicznych • Przegląd użyteczności • Opracowanie modelu • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i obliczeń • Nadzór merytoryczny
	• Wyszukiwanie i analiza danych • Analiza danych kosztowych • Przegląd analiz ekonomicznych • Przegląd użyteczności • Opracowanie dokumentu
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
	• 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>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DES	Symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i>)
Dz. U.	Dziennik Ustaw
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>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical classification of diseases and related health problems</i>)
ICSI	<i>IC Symptom Index</i> (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MeSH	<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 access scheme</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
pkt	Punkt
PPS	Polisiiarczian pentożanu 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>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
Str.	Strona
tys.	Tysiąc

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów (tj. opłacalności) stosowania produktu leczniczego elmiron® (polisiiarczan pentożanu sodu, PPS) u dorosłych chorych na śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Norameda UAB.

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania polisiiarczanu pentożanu sodu przeprowadzono dla porównania z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC, ang. *best supportive care*), cystektomią oraz neuromodulacją nerwów krzyżowych.

Przeprowadzono symulację przebiegu choroby u jednego „uśrednionego” chorego na IC przy zastosowaniu PPS, BSC, cystektomii albo neuromodulacji nerwów krzyżowych. Symulację przeprowadzono w modelu farmakoeconomicznym stworzonym w programie Microsoft® Office Excel® z użyciem języka programowania *Visual Basic for Applications*.

W modelu przebieg choroby wyrażony został prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz nasileniem objawów mierzonym kwestionariuszem ICSI (wskaźnik objawów śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego, ang. *IC Symptom Index*). Przyjęto długość cyklu modelu równą jeden miesiąc.

Zmiany w nasileniu objawów przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej oraz założenia z oceny analizy ekonomicznej PPS przeprowadzonej przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Randomizowane badanie kliniczne wykazało przewagę PPS w porównaniu z BSC. Dla porównania PPS vs BSC przeprowadzono zatem analizę użyteczności kosztów. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących PPS vs cystektomia albo neuromodulacja nerwów krzyżowych. Nie było również możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Zestawienie opisów badań oceniających PPS, cystektomię oraz neuromodulację nerwów krzyżowych wykazało istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji. Różnice te nie pozwoliły na porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wobec powyższego nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej (w formie analizy użyteczności kosztów albo analizy minimalizacji kosztów), zatem przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

W modelu w zależności od przebiegu choroby generowane były odpowiednie koszty oraz efekty zdrowotne (mierzone użytecznościami).

Koszty jednostkowe wyznaczono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie i w przypadku niniejszej analizy perspektywy te były sobie równe. Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego elmiron®, zarządzenia Prezesa NFZ oraz Statystyki NFZ. Uwzględniono proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla produktu leczniczego elmiron®. Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego elmiron®, zapisy projektu programu lekowego dla polisiiarczanu pentożanu sodu oraz założenia.

Użyteczności przyjęto w oparciu o zależność pomiędzy liczbą punktów według kwestionariusza ICSI oraz wartościami użyteczności EQ-indeks, bazując na wynikach randomizowanego badania klinicznego.

Zsumowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych ze wszystkich miesięcy horyzontu czasowego pozwoliło oszacować całkowite koszty oraz wyniki zdrowotne generowane przez jednego „uśrednionego” pacjenta. Wynikiem analizy użyteczności kosztów był inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastąpienia BSC przez PPS. W analizie konsekwencji kosztów przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników zdrowotnych, składowych kosztów oraz wartości współczynników CUR (ang. *cost-utility ratio*), wyrażających koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu poszczególnych technologii medycznych.

Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej nie wskazały na istotne prawdopodobieństwo zgonu związanego z IC, wobec czego w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski.

W analizie użyteczności kosztów horyzont czasowy modelu ustalono na 20 lat. W analizie konsekwencji kosztów w związku z brakiem danych dotyczących prognozowanych wyników zdrowotnych w długim okresie po przeprowadzeniu cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych uwzględniono horyzont roczny.

W horyzoncie dłuższym niż jeden rok przeprowadzono dyskontowanie wyników na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie użyteczności kosztów, w celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastąpieniu BSC przez PPS, będzie równy wysokości progu opłacalności. Próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x PKB *per capita*).

Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów: PPS vs BSC

Stosowanie produktu leczniczego elmiron® wskazało na poprawę wyników zdrowotnych [REDAKTOWANE] w 20-letnim horyzoncie: uzyskano [REDAKTOWANE]

W wariancie bez RSS łączne 20-letnie koszty wynikające ze stosowania produktu leczniczego elmiron® oszacowano na [REDAKTOWANE]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS oraz 128 683 zł/QALY w wariancie bez RSS. Są to wartości niższe od progu opłacalności wynoszącego 217 641 zł/QALY. **Wyniki oznaczają, że produkt leczniczy elmiron® jest kosztowo-efektywny.**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron® została stwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

W analizie podstawowej progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron® wyniosła [REDAKTOWANE]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że PPS jest kosztowo-efektywny [REDAKTOWANE]

Analiza konsekwencji kosztów: PPS, cystektomia, neuromodulacja nerwów krzyżowych

Oszacowano, że koszty roczne, liczby lat życia skorygowanych o jakość oraz wartości współczynników CUR wynoszą, odpowiednio:

- dla PPS: [REDAKTOWANE] (wariant z RSS); [REDAKTOWANE]
- dla cystektomii: [REDAKTOWANE] 101 tys. zł/QALY;
- dla neuromodulacji nerwów krzyżowych: [REDAKTOWANE] 180 tys. zł/QALY.

Należy ostrożnie wyciągać wnioski z analizy konsekwencji kosztów. Analiza konsekwencji kosztów została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych różniących się charakterystykami pacjentów, w stopniu, który uniemożliwił porównanie skuteczności i bezpieczeństwa.

Wnioski końcowe

Objawy śródmięzowego zapalenia pęcherza moczowego stanowią poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na istotne obniżenie jakości życia. Aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu IC.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron® zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii oraz pozwoli obiektywnie podnieść jakość życia. Stosowanie produktu leczniczego elmiron®, poprzez redukcję objawów choroby, daje szansę na powrót do utraconej produktywności. Analiza ekonomiczna wykazała, że **produkt leczniczy elmiron® jest technologią medyczną kosztowo-efektywną.**

1. WSTĘP

W 2021 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniła raport oceny technologii medycznej dotyczący zastosowania produktu leczniczego elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera / śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1) [42]. Finalnie, refundacja produktu leczniczego elmiron® nie została wprowadzona, co wynikało przede wszystkim z kosztów terapii, które zostały uznane zbyt wysokie.

Od 2021 roku sytuacja w polskiej praktyce klinicznej nie uległa zmianie. W Polsce chorzy na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) wciąż nie mają dostępu do refundowanych oraz skutecznych terapii. Wychodząc naprzeciw niezaspokojonym potrzebom wnioskuje się o objęcie refundacją produktu leczniczego elmiron® na zmienionych warunkach:

1. Populacja docelowa spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu została zawężona do dorosłych chorych na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy. **Zawężenie populacji docelowej spowoduje, że terapię otrzyma grupa chorych z największą niezaspokojoną potrzebą terapeutyczną (*unmet need*). Zawężenie zapewni również ograniczenie wydatków płatnika publicznego.**
2. W analizie klinicznej **przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa** stosowania PPS.
3. **Proponowane są nowe warunki cenowe** dotyczące produktu leczniczego elmiron®.
4. W nowej analizie ekonomicznej **oszacowanie opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem nowego modelu farmakoekonomicznego**. Nowy model nie zawierał kluczowych założeń i danych wejściowych będących podstawą negatywnych uwag ze strony AOTMiT oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [33, 42].

Podsumowując, niniejsza analiza ekonomiczna ocenia opłacalność stosowania PPS z użyciem nowego modelu farmakoekonomicznego, a także z uwzględnieniem nowej ceny oraz wyników zaktualizowanego przeglądu systematycznego badań klinicznych.

2. ANALIZA EKONOMICZNA

2.1. Metodyka

2.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego elmiron® (polisiiarczan pentożanu sodu, PPS) u dorosłych chorych na śródmiężowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Norameda UAB.

2.1.2. Regulacje prawne i metodologiczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

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

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwane dalej Wymaganiami minimalnymi);
- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwane dalej Wytycznymi HTA).

2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [7]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając 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 śródmiężowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego elmiron®.

Wnioskowana populacja stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego elmiron® [9].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy elmiron®, którego aktywnym składnikiem jest polisiiarczan pentożanu sodu (PPS). Zalecana dawka polisiiarczanu pentożanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę [6].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

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, 3].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7]. 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. Wybrano następujące komparatory:

- 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.
- Cystektomia.
- Neuromodulacja nerwów krzyżowych.

Wyniki / efekty zdrowotne (O)

W analizie ekonomicznej oszacowano:

- Koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencja i komparator) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym.
- Wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), uzyskane przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym.

2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej.
- Dostosowanie istniejącej analizy ekonomicznej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wniosków z wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [7, 8].

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem nowego modelu farmakoeconomicznego, opracowanego w całości przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej. Model został skonstruowany w sposób zapewniający

odzwierciedlenie polskiego systemu opieki zdrowotnej. Model stworzono w taki sposób, aby spełniał *Wymagania minimalne* i *Wytyczne HTA*.

2.1.5. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Przyjęcie powyższych perspektyw jest obligatoryjne w świetle *Wymagań minimalnych* [3] oraz *Wytycznych HTA* [1].

W zakresie kosztów medycznych bezpośrednich uwzględnionych w analizie pacjent (świadczeniobiorca) nie ponosi kosztów wizyt w poradniach specjalistycznych (w ramach monitorowania przebiegu choroby), kosztów zabiegów (cystektomia oraz neuromodulacja nerwów krzyżowych) oraz kosztów produktu leczniczego elmiron®. Wobec powyższego perspektywy NFZ i NFZ+pacjent są sobie równoważne [1].

Objawy śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego, co przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7]. Wobec powyższego – zgodnie z *Wytycznymi HTA* – możliwe byłoby również przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej [1]. Należy jednak zauważyć, że perspektywa społeczna nie została uwzględniona w ocenie przeprowadzonej przez AOTMiT w 2021 roku, w ramach oceny analizy ekonomicznej produktu leczniczego elmiron® [42]. Perspektywa społeczna nie została również uwzględniona w ramach przeprowadzonej przez NICE oceny analizy ekonomicznej produktu leczniczego elmiron® [13]. Wobec powyższego zdecydowano, aby nie uwzględniać perspektywy społecznej w niniejszej analizie ekonomicznej, co jest ograniczeniem, gdyż analiza ekonomiczna nie obejmie całościowego efektu stosowania produktu leczniczego elmiron®.

2.1.6. Technika analityczna

Według *Wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub – gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów – w formie analizy efektywności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego na IC dla porównania PPS vs najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym analizy. W analizie klinicznej wykazano – w oparciu o randomizowane badania kliniczne – istotne statystycznie różnice na korzyść PPS w porównaniu z BSC, w parametrach oceny skuteczności, w tym m.in. prawdopodobieństwie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie [8]. Odpowiedź na leczenie wiąże się z redukcją objawów choroby, co zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej produktu leczniczego elmiron® ocenionej przez NICE [13]. W ramach własnego przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono zależność użyteczności od nasilenia objawów mierzonego z użyciem kwestionariusza ICSI (szczegóły opisano w rozdziale 2.3.9, str. 26.) Powyższe obliuguje do przeprowadzenia analizy użyteczności-kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) [1, 3].

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku leczenia PPS zamiast komparatorem (BSC) w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

Wpływ kluczowych wartości parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W ramach analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę progową. W analizie progowej wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość będzie równy wysokości progu opłacalności.

W analizie klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny, w którym nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących PPS vs cystektomia oraz PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych. Nie było również możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Zestawienie charakterystyk z ramion z badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo zastosowania PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych wykazało istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji. Różnice te nie pozwoliły na porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Wobec powyższego nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej w analizie klinicznej, a Wytyczne HTA dopuszczają w takiej sytuacji przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy konsekwencji kosztów [1].

W analizie konsekwencji kosztów przedstawiono tabelaryczne zestawienie następujących wartości:

- Konsekwencje / wyniki zdrowotne.
- Składowe kosztów zdefiniowanych w analizie w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt zabiegów itd.

Analiza konsekwencji kosztów zawierała oszacowania wartości QALY. Zgodnie z Wytycznymi HTA nie obliczono różnic w kosztach i wynikach zdrowotnych pomiędzy PPS i komparatorami. Nie obliczano również wartości współczynnika ICUR. Zgodnie z Wytycznymi HTA przedstawiono wartości współczynników CUR (ang. *cost-utility ratio*) dla każdej technologii medycznych. Wartości współczynników CUR obliczono według następującego wzoru:

$$CUR = \frac{Koszt_{technologia medyczna}}{QALY_{technologia medyczna}}$$

2.1.7. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Horyzont 20-letni jest wystarczająco długi, by możliwa była pełna ocena wszystkich istotnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Długość horyzontu jest zgodna z Wytycznymi HTA [1] i Wymaganiami minimalnymi [3].

Leczenie polisiarczanem pentożanu sodu ma charakter leczenia przewlekłego u pacjentów, u których utrzymują się zakładane pozytywne reakcje na leczenie oraz nie wystąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane. Leczenie może trwać zatem wiele lat.

Wybór horyzontu 20-letniego był podyktowany dostępnością danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentożanu sodu. Analiza ekonomiczna oceniona przez NICE została przeprowadzona z uwzględnieniem 20-letniego horyzontu [13], wobec czego zdecydowano, aby w niniejszej analizie również przyjąć horyzont 20-letni.

W oparciu o przeprowadzone modelowanie szacuje się, że w 20. roku terapię PPS kontynuować będzie 1% pacjentów, co wskazuje, że koszty oraz wyniki zdrowotne generowane po 20. roku nie będą znaczące i nie będą wpływać istotnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

W analizie konsekwencji kosztów w związku z brakiem danych dotyczących prognozowanych wyników zdrowotnych w długim okresie po przeprowadzeniu cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych [8] uwzględniono horyzont roczny.

2.1.8. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych w horyzoncie czasowym dłuższym niż jeden rok [1, 3]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych [1].

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

2.2. Model decyzyjny

2.2.1. Wprowadzenie do opisu modelu

W celu identyfikacji modeli wykorzystanych w analizach ekonomicznych przeprowadzono przegląd literatury (szczegóły przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.2, str. 57). W ramach przeglądu uwzględniono populację szerszą od wnioskowanej, tj. uwzględniono chorych z BPS, w skład których wchodzi pacjenci z IC.

Odnaleziono trzy analizy ekonomiczne: *Cervigni 2017* [11], *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16].

Publikacja *Cervigni 2017* [11] przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego, w ramach którego zgromadzono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie, zużyciu zasobów oraz jakości życia (użyteczność oceniona z wykorzystaniem narzędzia EQ-Index) dla dwóch technologii medycznych: HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) i DMSO (dimetylosulfotlenek) u chorych na IC/BPS. Wyniki zdrowotne zostały wyznaczone w oparciu o pomiar użyteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3. i w 6. miesiącu badania. Wyniki zdrowotne nie były zatem modelowane, lecz były wyznaczone bezpośrednio w badaniu.

Publikacje *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] zawierają opisy modeli podobnych do siebie. Model oparto na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA (ogólna odpowiedź na leczenie, ang. *global response assessment*) po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają kolejne linie leczenia, przy czym możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego *Hanno 1997* [20]. W ocenie analizy angielskiej, przeprowadzonej przez ERG (*Evidence Review Group*), stwierdzono, że modelowanie można byłoby przeprowadzić w oparciu o model Markowa, co byłoby podejściem mniej skomplikowanym (w porównaniu do DES) i nie wpływającym negatywnie na wiarygodność modelowania [12]. Według ERG model Markowa mógłby uwzględnić następujące stany zdrowia związane z przebiegiem IC/BPS:

- Terapia prowadzona przed sprawdzeniem odpowiedzi na leczenie.
- Odpowiedź na leczenie i kontynuacja leczenia pierwszej linii.
- Odpowiedź na leczenie, przerwanie leczenia pierwszej linii i rozpoczęcie leczenia drugiej linii.
- Brak odpowiedzi na leczenie i rozpoczęcie leczenia drugiej linii.
- Zgon.

W 2021 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniła model ekonomiczny służący do analizy opłacalności zastosowania PPS w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami

lub zmianami Hunnera / śródmięzgowego zapalenia pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1) [42]. W analizie weryfikacyjnej stwierdzono, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami, do których zaliczono:

- Przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie powyżej 6 miesięcy, pomimo że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie terapia powinna być przerwana po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.
- Przyjęcie braku skuteczności dla BSC (brak aktywnego leczenia).
- Wskazano, że przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo, niemniej dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy [42].

Wobec powyższych zastrzeżeń i ograniczeń dotyczących polskiego modelu z 2021 roku, zdecydowano o stworzeniu nowego modelu farmakoekonomicznego i przeprowadzeniu nowego przeglądu systematycznego użyteczności. Nowy model odpowiadał wnioskowanym warunkom refundacji i nie zawierał założeń, które w ocenie AOTMiT były kluczowymi ograniczeniami analizy ekonomicznej z 2021 roku.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

2.2.2. Opis schematu modelu

W modelu farmakoekonomicznym symulowany jest przebieg choroby u jednego „uśrednionego” chorego na IC. W modelu pacjenci kwalifikujący się do leczenia PPS mogą przechodzić między stanami zdrowia w zależności czy są leczeni z wykorzystaniem PPS albo innej technologii medycznej oraz w zależności czy spełniają kryteria kwalifikacji lub kontynuacji terapii PPS w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem IC i stosowaną technologią medyczną:

- „Terapia w ramach programu lekowego” – stan dotyczy terapii PPS przy zachowaniu kryteriów rozpoczęcia lub kontynuacji terapii w programie lekowym.
- „Wyłączenie z programu lekowego i otrzymywanie najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)” – stan dotyczy pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu lekowego.
- „Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC)” – stan dotyczy pacjentów w ramieniu komparatora (BSC).
- „Zabieg cystektomii” – dotyczy tylko ramienia modelu, w którym pacjentów poddano cystektomii.
- „Zabieg neuromodulacji nerwu krzyżowego” – dotyczy tylko ramienia modelu, w którym pacjentów poddano neuromodulacji nerwu krzyżowego.
- „Zgon” – dotyczy wszystkich ramion modelu.

W danym stanie modelu pacjent może przebywać określoną długość czasu, nazywaną długością cyklu. W modelu przyjęto długość cyklu na poziomie 1 miesiąca. We wnioskowanym programie lekowym pierwsze trzy wizyty kontrolne u specjalisty urologa będą odbywać się co 4 tygodnie, co w przybliżeniu odpowiada częstotliwości jednego miesiąca [9]. Następne wizyty kontrolne będą odbywać się co 3 miesiące lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania. Celem wizyt kontrolnych jest ocena skuteczności oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego przyjęcie długości cyklu równej 1 miesiąc jest zgodne z przebiegiem leczenia w ramach programu lekowego.

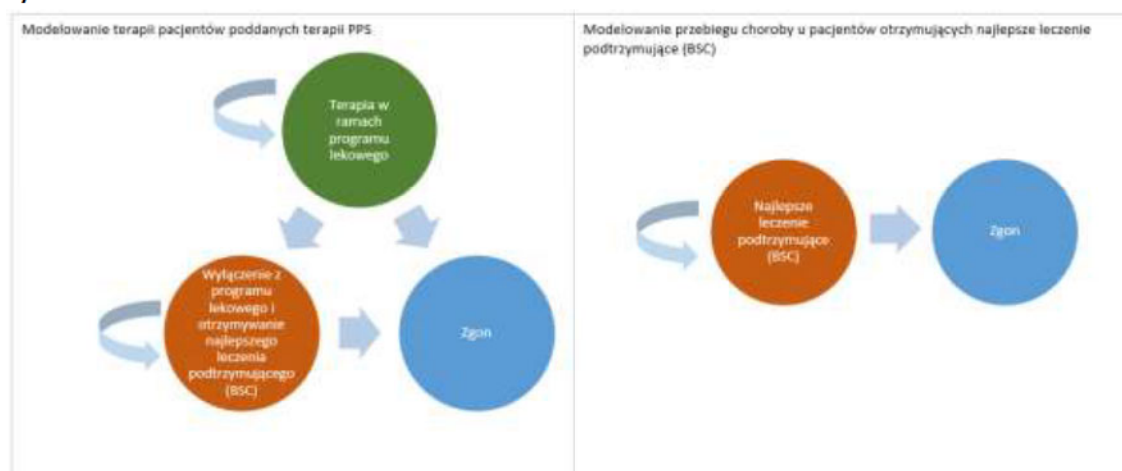
Horyzont czasowy modelu ustalono na 20 lat, przy czym w modelu możliwy jest wybór alternatywnej długości.

Rysunek 1 przedstawia schemat modelu dla porównania PPS vs BSC. W modelu przebieg symulacji rozpoczyna się od stanu „Terapia w ramach programu lekowego” (dotyczy PPS) albo „Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC)”. W ramach modelowania przebiegu terapii pacjentów poddanych terapii PPS, możliwe jest pozostanie

w stanie „Terapia w ramach programu lekowego”, przejście do stanu „Wyłączenie z programu lekowego i otrzymywanie najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)” albo przejście do stanu „Zgon”. Wyłączenie z programu lekowego może mieć miejsce w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, cięży lub w związku z utratą korzyści z leczenia, tj. w przypadku, gdy spełnione zostaną kryteria wyłączenia związane z oceną skuteczności zapisane we wnioskowanym programie lekowym. Pacjent przebywający w stanie „Wyłączenie z programu lekowego i otrzymywanie najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)” może pozostać w tym stanie albo przejść do stanu „Zgon”. W ramach modelowania przebiegu choroby u pacjentów niepoddanych aktywnemu leczeniu, pacjent może pozostawać w stanie „Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC)” albo przejść do stanu „Zgon”. Przejście pomiędzy stanami innymi niż „Zgon” może wystąpić co 1 miesiąc z prawdopodobieństwem wyznaczonym w oparciu o wyniki badań i dane oraz założenia z innych analiz opłacalności stosowania PPS.

Przejście do stanu „Zgon” ma miejsce zgodnie z prawdopodobieństwem zgonu z populacji ogólnej. W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu pomiędzy PPS i BSC. Dodatkowo, w badaniach odnotowano sporadyczne przypadki zgonów [8]. Wobec powyższego prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w modelu przyjęto na poziomie prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej Polski. W stanie „Zgon” pacjent pozostaje przez pozostały czas horyzontu czasowego.

Rysunek 1. Schemat modelu.



Pacjenci stosujący PPS osiągają w 3. miesiącu odpowiedź na leczenie (wartość z analizy klinicznej). Przyjęto, że odpowiedź ta utrzymuje się do 6. miesiąca. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w 6 miesiącu ma miejsce kluczowa ocena skuteczności terapii. W kolejnych miesiącach terapię PPS kontynuują jedynie pacjenci z odpowiedzią na leczenie.

W modelowaniu estymowana jest liczba punktów według kwestionariusza ICSI, która służy obliczaniu użyteczności. Przyjęto, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie ma miejsce zmiana liczby punktów według kwestionariusza ICSI o -6,33 punktów, natomiast w przypadku pacjentów bez odpowiedzi na leczenie zmiana liczby punktów według kwestionariusza ICSI wynosi -0,76 punktów. Wartości te zostały zaproponowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA [13]. Przyjęto, że osiągnięte zmiany w liczbie punktów utrzymują się w przypadku kontynuacji terapii. W przypadku przerwania terapii liczba punktów natychmiast zmienia się, osiągając wartość przyjętą dla braku odpowiedzi na leczenie.

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 dla każdej z ujętych technologii medycznych (PPS, BSC, cystektomia, neuromodulacja nerwów krzyżowych). W ramach modelowania uzyskano zatem koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie analizy przez jednego „uśrednionego” pacjenta dla zastosowania każdej technologii medycznej.

Wyniki zdrowotne wyrażone zostały w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W skali jednego cyklu modelu, tj. w okresie jednego miesiąca, pacjent generuje 1/12 roku życia przemnożoną przez użyteczność odpowiadającą nasileniu objawów w danym miesiącu. Użyteczność wyznaczono w oparciu o nasilenie objawów mierzone kwestionariuszem ICSI. Szczegóły dotyczące przyjętych użyteczności opisano w rozdziale 2.3.9.

Prawdopodobieństwa przebywania w danym stanie zostały skalkulowane tak aby odpowiadały korekcie do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu pozwala uwzględnić osiąganie danego stanu zdrowia średnio w połowie cyklu modelu. Bez tej korekty osiąganie danego stanu miałoby miejsce jedynie na początku cyklu modelu, co prowadziłoby do przeszacowania czasu przebywania w danym stanie. Korekta do połowy cyklu jest zalecana przez Wytyczne HTA [1].

W przypadku modelowania kosztów oraz efektów zastosowania cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych uwzględniono modelowanie identyczne jak w przypadku ramienia BSC, z tą różnicą, że nie uwzględniono odpowiedzi na leczenie, lecz uwzględniono zmiany w liczbie punktów ICSI raportowane w badaniach klinicznych.

2.2.3. Walidacja modelu

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

Model skonstruowano w sposób zapewniający możliwość weryfikacji oraz modyfikacji wszystkich danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu identyfikacji 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 związku z brakiem badań klinicznych przedstawiających skuteczność w praktyce klinicznej w długim okresie obserwacji, nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.2 (str. 57). Dyskusję odnoszącą się do metodyki oraz wyników rzeczonych analiz przedstawiono w rozdziale 2.8.2 (str. 51).

2.3. Dane wejściowe do modelu

2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów (Tabela 1) zgodną z charakterystykami wyjściowymi populacji włączonych do badań klinicznych stanowiących podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej [8, 17, 18, 19, 22, 23].

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu.

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek początkowy	44,16 lat	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (<i>Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003</i>) [8, 17, 18, 19, 22, 23].
Odsetek kobiet	91,2%	
Wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (kwestionariusz ICSI)	13,73 punktów	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (<i>Nickel 2015, Sant 2003</i>) [8, 22, 23].

2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

2.3.2.1. PPS

Wyniki analizy klinicznej wskazały na istotną statystycznie skuteczność PPS vs BSC w osiągnięciu odpowiedzi na leczenie (Tabela 2) [8].

Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy	Łączny odsetek pacjentów z odpowiedzią**
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	3 miesiące	<i>Mulholland 1990</i>	PPS	54	15* (28)	OR=2,56 95% CI: (1,38; 4,74)	PPS: 30,47% (obliczone jako: 39 / 128) BSC: 14,62% (obliczone jako: 19 / 130)
			BSC	56	7* (13)		
		<i>Parsons 1993</i>	PPS	74	24* (32)		
			BSC	74	12* (16)		

Tabela sporządzona w oparciu o dane przedsatwione w analizie klinicznej [8].

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ** Obliczenia na potrzeby analizy ekonomicznej.

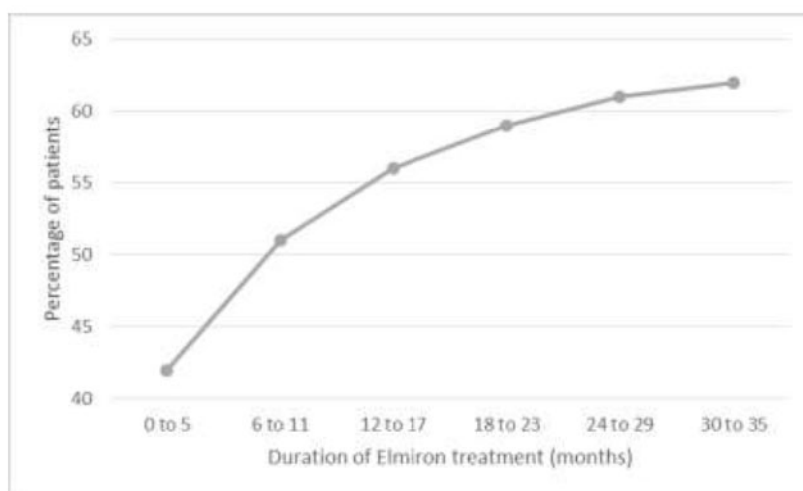
W przypadku pacjentów w ramieniu PPS odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 3. miesiącu przyjęto na poziomie wyników badań włączonych do analizy klinicznej (Tabela 2). Przyjęto, że po 3. miesiącu odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzyma się na stałym poziomie u pacjentów kontynuujących terapię z zastosowaniem PPS. W związku z brakiem danych wyznaczonych dla okresu obserwacji dłuższego niż 3 miesiące w randomizowanych badaniach klinicznych, przyjęto założenie o utrzymaniu się stanu.

Po 6. miesiącu ma miejsce jedna z głównych ocen skuteczności terapii w ramach programu lekowego [9]. W przypadku braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii, należy zakończyć leczenie w programie lekowym [9]. Przyjęto, że do 6. miesiąca leczenia są wszyscy pacjenci, z wyjątkiem 3,3% pacjentów (szczegóły przedstawia Tabela 3 na str. 18), którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych; natomiast po 6. miesiącu, terapię kontynuują jedynie pacjenci z odpowiedzią na leczenie.

Założenie o utrzymującej się liczbie punktów po 3. miesiącu jest założeniem konserwatywnym, potencjalnie zaniżającym efekty stosowania PPS. Jak wykazano w badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [20, 21, 24, 25]. Spośród publikacji opisujących skuteczność w horyzoncie dłuższym niż 3 miesiące należy zwrócić uwagę na publikację *Hanno 1997*, jako opisującą wyniki badania, do którego włączono dużą 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 wskazuje, że przy utrzymującym się leczeniu pozytywny efekt leczenia może wzrastać. Jednak, w związku z brakiem danych dotyczących bezpośrednio liczby

punktów według kwestionariusz ISCI w zależności od długości terapii, nie przyjmowano wzrostu pozytywnego efektu stosowania PPS.

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].

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii PPS z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, przyjęto na poziomie 3,13% w skali trzech miesięcy. Wartość ta została wyznaczona w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej [8].

Tabela 3. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)	Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu PPS	Mulholland 1990	3 mies.	54	1 (1,9) *	3,13% obliczone jako: (1+3) / (54+74)
	Parsons 1993	3 mies.	74	3 (4,1) *	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych [8].

W randomizowanych badaniach klinicznych nie oceniono prawdopodobieństwa przerwania terapii w długim horyzoncie czasu [8].

Dostępne są wyniki innych badań nierandomizowanych oceniających stosowanie PPS w długim horyzoncie czasu [21, 24, 25], opisane w analizie klinicznej [8].

Publikacja Hanno 1997 przedstawia wyniki prospektywnego badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS w realnej praktyce klinicznej. Do badania włączono 2 809 pacjentów. Badanie przeprowadzono w latach 1986-1996. Wyniki podano dla horyzontu ponad 60-miesięcznego [21].

Publikacja Zahrani 2011 przedstawia wyniki kanadyjskiego badania retrospektywnego oceniającego długookresową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS; analiza objęła 271 pacjentów leczonych w latach 1994-2008. Średni okres obserwacji wyniósł 22 miesiące (zakres: 3-131 miesięcy), jednak do badania

nie włączono pacjentów z okresem obserwacji krótszym niż 3 miesiące. Krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów kontynuujących leczenie objęła horyzont ponad 175 miesięcy [24].

Publikacja *Jepsen 1998* przedstawia wyniki badania retrospektywnego oceniającego długookresową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PPS w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 97 pacjentów. Badanie przeprowadzono w latach 1987-1995. Średni czas leczenia wyniósł 12,3 miesiąca. Krzywa Kaplana-Meiera dla odsetka pacjentów kontynuujących leczenie objęła horyzont niemal 120 miesięcy [25].

Jednak informacje podane w publikacjach *Hanno 1997*, *Zahrani 2011* oraz *Jepsen 1998* nie pozwalają stwierdzić czy kryteria przerwania terapii odpowiadały kryteriom ujętym w niniejszej analizie ekonomicznej.

Dodatkowo, 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, 24, 25]. 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 czytana z wykresu) [21, 25]. Tak duże całkowite odsetki pacjentów przerywających terapię w pierwszych miesiącach nie są zgodne z wynikami randomizowanych badań klinicznych. Wobec powyższego korzystanie z badań długookresowych dostarczyłoby danych zawyżonych, nie odpowiadających wnioskowanym warunkom polskim (w badaniach zagranicznych część pacjentów rezygnowała z terapii z powodu braku ubezpieczenia lub zbyt wysokiego kosztu leku). Optymalnym rozwiązaniem jest, aby:

- dla pierwszych 3 miesięcy terapii uwzględnić odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii uwzględnić skuteczność PPS;
- dla dalszych miesięcy (powyżej 6. miesiąca) uwzględnić prognozowany trend w odsetku pacjentów kontynuujących terapię.

Prognozowany trend dotyczący odsetka pacjentów kontynuujących terapię

W związku z brakiem odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych wykorzystano prognozy przedstawione w angielskim raporcie oceny technologii medycznej przeprowadzonym przez ERG [13]. W raporcie angielskim przyjęto następującą prognozę [13]:

- w 5. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%;
- w 10. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 4%;
- w 20. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 1%.

Brytyjski zespół ERG opracował prognozę (strona 361. [13]) w oparciu o modelowanie z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [13, 20].

2.3.2.2. BSC

W przypadku pacjentów w ramieniu BSC odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 3. miesiącu przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej (Tabela 2, str. 17). Przyjęto, że po 3. miesiącu liczba punktów utrzyma się na stałym poziomie. W związku z brakiem danych wyznaczonych dla okresu obserwacji dłuższego niż 6 miesięcy, przyjęto założenie o utrzymaniu się stanu.

W ramach najlepszego leczenia podtrzymującego możliwe jest stosowanie leków – np. przeciwbólowych leków nierefundowanych (np. paracetamol lub ibuprofenu), więc hipotetycznie możliwa jest poprawa objawów – np. poprzez redukcję bólu. W związku z powyższym przyjęcie, że u części pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu podtrzymującemu jest do pewnego stopnia uzasadnione.

2.3.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia PPS kształtowały się na podobnym poziomie (w zakresie częstotliwości oraz nasilenia), jak w grupie otrzymującej placebo [8]. Badania kliniczne nie dostarczyły również informacji o wystąpieniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w modelu.

Nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych nie wpływa istotnie na wyniki analizy ekonomicznej. W analizach angielskiej i szkockiej również nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych [10, 12, 13, 14, 15, 16]. W ramach oceny analizy angielskiej, stwierdzono, że nieuwzględnienie zdarzeń niepożądanych w modelu nie wpływa znacząco na wyniki analizy ekonomicznej (str. 223 [13]).

2.3.4. Prawdopodobieństwo zgonu

W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie stwierdzono zgonów [8]. W ramach analizy badań długookresowych, w analizie klinicznej stwierdzono, że w trakcie trwania badania *Hanno 1997* odnotowano 7 zgonów (w horyzoncie 60 miesięcy), natomiast w badaniu *Jepsen 1998* odnotowano wystąpienie 3 zgonów (w horyzoncie 116 miesięcy). W obu próbach klinicznych zgony nie miały związku z zastosowanym leczeniem [8]. W związku ze względnie małą liczbą zgonów raportowanych w badaniach klinicznych oraz brakiem przesłanek do różnicowania prawdopodobieństwa zgonu w zależności od interwencji, w niniejszej analizie przyjęto prawdopodobieństwo zgonu na poziomie tablic trwania życia w populacji ogólnej Polski [43] (szczegółowe wartości przedstawiono w załączniku, w rozdziale 3.1).

2.3.5. Progresja choroby

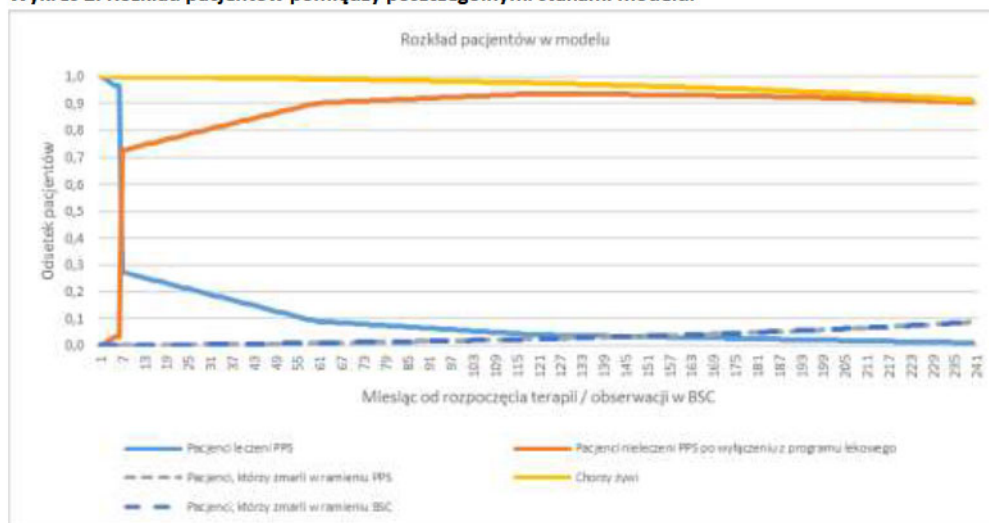
W przebiegu śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego dochodzi do progresji choroby, co nie zawsze ma miejsce u pacjentów z BPS bez obecności IC. Generalnie przebieg BPS bez obecności IC, charakteryzuje się remisjami, bez stałego postępu, bez występowania nieodwracalnego uszkodzenia ściany pęcherza moczowego. Natomiast przebieg IC cechuje się postępującym w czasie uszkodzeniem ściany pęcherza moczowego, prowadzącym do nieodwracalnych zmian (powstania małego, marskiego pęcherza) [39].

Wobec powyższego możliwe byłoby uwzględnienie progresji choroby poprzez wprowadzenie stopniowego – wraz z czasem – wzrostu liczby punktów według kwestionariusza ICSI, zwłaszcza w przypadku braku leczenia aktywnego. Jako założenie podstawowe przyjęto brak progresji choroby wyrażonej wzrostem liczby punktów według kwestionariusza ICSI. W analizie wrażliwości przyjęto progresję na poziomie wzrostu liczby punktów według kwestionariusza ICSI o 0,1 punkt rocznie (założenie własne). Jak wykazała analiza wrażliwości, przyjęcie braku progresji jest założeniem, dla którego wynik analizy (tj. wartość współczynnika) ICUR jest wyższy, zatem założenie przyjęte w analizie podstawowej jest założeniem konserwatywnym, nefaworyzującym terapii PPS.

2.3.6. Podsumowanie rozkładu pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu

Wykres 2 przedstawia rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu. Rozkład został wyznaczony w oparciu o modelowanie w wykorzystaniu danych opisanych we wcześniejszych podrozdziałach.

Wykres 2. Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu.



2.3.7. Dane dotyczące zużycia zasobów

2.3.7.1. 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®, wnioskowanymi warunkami finansowania oraz z charakterystyką badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PPS [6, 8, 9].

W publikacjach włączonych do analizy klinicznej nie odnaleziono informacji o stopniu przestrzegania zalecanego dawkowania (tzw. współczynnik *compliance*) [8].

W randomizowanym badaniu Tseng 2019, oceniającym skuteczność monoterapii polisiarczanem pentożanu sodu w zapobieganiu nawrotom zakażeń dróg moczowych u kobiet, współczynnik *compliance* wyniósł 96,07% [32]. Jednak populacja z badania Tseng 2019 różni się od populacji chorych na IC ujętej w niniejszej analizie, wobec czego zdecydowano o nieuwzględnieniu danych z badania Tseng 2019.

Zgodnie z powyższym przyjęto, że pacjenci przyjmą 100% zalecanych dawek, co można uznać za założenie konserwatywne, tj. zawyżające koszty stosowania PPS.

2.3.7.2. Podanie PPS

PPS przyjmowany jest doustnie w formie kapsułek, wobec czego nie jest wymagane jakiegokolwiek dodatkowe świadczenie związane z podaniem leku. Przyjęto, że w ramach pierwszej wizyty oraz w ramach wizyt kontrolnych pacjentowi zostanie zapewniona/wydana ilość leku pozwalająca na ciągłą terapię do kolejnej wizyty kontrolnej.

2.3.7.3. Monitorowanie

Projektowany program lekowy [9] wskazuje, że wizyty u urologa powinny odbywać się co 3 miesiące (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania), przy czym pierwsze trzy wizyty odbywają się co 4 tygodnie. Pierwsza wizyta u okulisty powinna mieć miejsce po 6 miesiącach stosowania polisiarczanu pentożanu sodu, a kolejne wizyty co 12 miesięcy (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania - należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne

w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [6, 9]). W związku z powyższym w analizie przyjęto następującą częstotliwość wizyt kontrolnych:

- Urolog: 6 wizyt w pierwszym roku leczenia w programie oraz 4 wizyty rocznie w kolejnych latach;
- Okulista: 1 wizyta rocznie.

W przypadku pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC) przyjęto dwie wizyty kontrolne w poradni urologicznej w skali roku oraz przyjęto, iż w tej grupie nie jest wymagana wizyta kontrolna w poradni okulistycznej.

2.3.8. Dane dotyczące kosztów jednostkowych

2.3.8.1. 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 4).

Tabela 4. 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 zbytu netto		Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.
Marża hurtowa		Marża hurtowa; kwota 6% naliczana od ceny zbytu netto [2].
Cena hurtowa		Cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową [2].
Podatek od towarów i usług (VAT)		Kwota wynosząca 8% naliczana od ceny hurtowej [2, 35].
Cena hurtowa brutto		Cena hurtowa powiększona o podatek VAT [2].
Limit finansowania		Produkt leczniczy utworzy odrębną grupę limitową. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej: Aktualnie nie jest refundowany jakikolwiek lek w leczeniu śródmiężowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy [4, 7], wobec czego nie mogą być spełnione zapisy art. 15 Ustawy o refundacji o włączeniu produktu leczniczego elmiron® do już istniejącej grupy limitowej [2]. Produkt elmiron® jako samodzielnie tworzący nową grupę limitową będzie wyznaczać podstawę limitu w nowej grupie limitowej (zgodnie z art. 15 ust. 11a Ustawy o refundacji [2]).
Odpłatność świadczeniobiorcy (pacjenta)	Bezpłatnie dla świadczeniobiorcy	W oparciu o zapisy art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [2].

Składowa kosztowa	Wartość / kwota	Komentarz
	(0,00 zł za opakowanie jednostkowe)	
Koszt za opakowanie jednostkowe z perspektywy NFZ		Zgodnie z limitem finansowania.
Koszt roczny z perspektywy NFZ		
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)		
Koszt roczny z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)		

Przypadający na jednego pacjenta roczny koszt ciągłego leczenia produktem leczniczym elmiron® wynosi [redacted] z czego całość ponosiłby płatnik publiczny (NFZ).

2.3.8.2. Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej

W przypadku pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC) w ramach wizyty ma miejsce ocena stanu zdrowia pacjenta.

W trakcie terapii PPS nie jest wymagane przeprowadzania specjalistycznych badań lub zabiegów urologicznych, wobec czego przyjęto, że brak takich świadczeń będzie dotyczyć również najlepszego leczenia podtrzymującego.

Przyjęto, że wizyta odpowiadać będzie świadczeniu „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, wycenionemu na 44 pkt [29, 30]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,63 zł/pkt (w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65).

Tabela 5. Wizyta w poradni urologicznej – koszt jednostkowy.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Średnia cena punktu	Koszt jednostkowy świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 pkt	1,63 zł/pkt	71,81 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane NFZ [29, 30, 31]

Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej przyjęto na poziomie 71,81 zł.

2.3.8.3. Koszt jednostkowy wizyt w poradniach innych niż urologiczna

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, w szczególności u pacjentów stosujących PPS długotrwale [6, 9]. Wobec powyższego przyjęto, że pacjentowi leczonemu z zastosowaniem PPS odpowiadać będzie

równoważność jednej wizyty rocznie w poradni specjalistycznej okulistycznej. W przypadku pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu podtrzymującemu (BSC) nie jest wymagana rzeczona wizyta kontrolna.

Przyjęto, że wizyta w poradni okulistycznej odpowiadać będzie świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, wycenionemu na 75 pkt [29, 30]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,63 zł/pkt (w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65).

Tabela 6. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa (od 1 stycznia 2021 roku)	Średnia cena punktu	Koszt jednostkowy świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75 pkt	1,63 zł/pkt	122,25 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane NFZ [29, 30, 31]

Koszt jednostkowy wizyty w poradni okulistycznej przyjęto na poziomie 122,25 zł.

2.3.8.4. 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 177,38 zł. Jest to koszt zgodny z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego [36] skorygowany wyceną punktową (w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65; wycena punktowa jak dla świadczenia: Program lekowy - leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym).

W programach lekowych badania wchodzące w skład monitorowania rozlicza się w ramach ryczałtów rocznych [37, 38]. Aktualnie nie istnieje program lekowy, którego ryczałt roczny można byłoby przypisać leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera z wykorzystaniem polisiarczanu pentozanu sodu [37]. Koszty monitorowania oszacowano w oparciu o zapisy projektowanego programu lekowego [9], które wymieniają dwie grupy badań:

- U specjalisty urologa: wywiad lekarski, ocena nasilenia objawów (kwestionariusz ICSI), badanie fizykalne z badaniem neurourologicznym, badaniem *per rectum* lub *per vaginam*, badanie ogólne i bakteriologiczne moczu, 3 -dniowy dzienniczek mikcji, badania obrazowe zgodne z zaleceniami dla zespołu bolesnego pęcherza moczowego /śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (między innymi badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej).
- U specjalisty okulisty: wywiad lekarski i badanie okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej.

Założono, że koszt jednostkowy wizyty kontrolnej u urologa odpowiadać będzie wizycie w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, wycenionego na 75 pkt [29, 30], uwzględniając mn. procedury takie jak badanie ogólne moczu – profil (kod ICD-9 A01) oraz USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej (kod ICD-9 88.761). Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,63 zł/pkt (w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65). Koszt wizyty kontrolnej u okulisty przyjęto zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 2.3.8.3 (również w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu).

Projektowany program lekowy wskazuje, że wizyty u urologa powinny odbywać się co 3 miesiące (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania), przy czym pierwsze trzy wizyty odbywają się co 4 tygodnie, natomiast pierwsza wizyta

u okulisty powinna mieć miejsce po 6 miesiącach stosowania polisiiarczanu pentoianu sodu, a kolejne wizyty co 12 miesięcy (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania) [9]. W związku z powyższym w analizie przyjęto 6 wizyt u urologa w pierwszym roku leczenia w programie i 4 wizyty u urologa w kolejnych latach oraz 1 wizytę rocznie u okulisty.

Zapisy projektu programu lekowego leczenia polisiiarczanem pentoianu sodu wymieniają następujące badania przeprowadzane przy kwalifikacji do leczenia: ukierunkowany wywiad lekarski, ocena nasilenia objawów według wskaźnika objawów śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego O’Leary-Sant (kwestionariusz ICSI), badanie fizykalne z badaniem neurolologicznym, badaniem *per rectum* lub *per vaginam*, badanie ogólne i bakteriologiczne moczu, badanie cystoskopowe z hydrodystensją diagnostyczną i ocena anatomopatologiczną (dopuszczalne jest badanie archiwalne nie starsze niż 12 miesięcy) i oceną wg ESSIC, 3-dniowy dzienniczek mikcji, badania obrazowe zgodne z zaleceniami dla zespołu bolesnego pęcherza moczowego /śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego (między innymi badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej).

W celu uwzględnienia kosztów związanych z diagnostyką początkową pacjentów, przyjęto, że rozliczone zostanie (jednokrotnie) świadczenie „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, którego wycena punktowa wynosi 338 [36], a koszt całkowity 554,32 PLN (zakładając cenę 1,64 zł/pkt w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65).

Jednym z badań wymienianych w ramach kwalifikacji do programu lekowego jest badanie cystoskopowe z hydrodystensją diagnostyczną, przy czym dopuszczalne jest badanie archiwalne nie starsze niż 12 miesięcy [9]. 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).

Zestawienie kosztów całkowitych świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiiarczanem pentoianu sodu zaprezentowano w tabeli.

Tabela 7. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiiarczanem pentoianu sodu.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
Kwalifikacja do programu lekowego				
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ¹	108,16 pkt ¹	1,64 zł/pkt ²	177,38 zł ¹
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 pkt ¹	1,64 zł/pkt ²	554,32 zł ¹
Monitorowanie przebiegu leczenia w programie lekowym				
Nie dotyczy ³	Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiiarczanem pentoianu sodu – ryczałt roczny: pierwszy rok	Nie dotyczy ³	1,63 zł/pkt ²	
Nie dotyczy ³	Diagnostyka w programie lekowym leczenia polisiiarczanem pentoianu sodu – ryczałt roczny: kolejne lata	Nie dotyczy ³	1,63 zł/pkt ²	

¹ Zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [36].

² Przyjęto w oparciu o informację o kontraktach za 2024 rok dla świadczeniodawców z małopolskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia [31] – zobacz Tabela 26, str. 65.

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

⁴ Roczny koszt przyjęto na poziomie [REDACTED]

⁵ Roczny koszt przyjęto na poziomie [REDACTED]

2.3.9. Użyteczności

Jednostką oceny wyniku zdrowotnego jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą wyniku są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*).

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent chory na IC przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *Pubmed*).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja (inna niż BPS lub IC).
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności).

W procesie selekcji wyszukiwano wartości użyteczności wyznaczonych najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE oraz polskie *Wytyczne HTA* [1]). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.3 (str. 63).

Do przeprowadzonego przeglądu włączono badanie *Cervigni 2017* [11], gdyż jest to jedyna publikacja, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D (podano wartości *EQ-5D Index*) w populacji chorych na IC/BPS (na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek) [11]).

W przeglądzie użyteczności na etapie analizy pełnych tekstów wykluczono dwie publikacje: *Arlandis 2018* [26] oraz *Lopez-Fando 2020* [40]. W pracy *Arlandis 2018* przedstawiono zależność pomiędzy użytecznościami w populacji chorych na IC/BPS (użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) i parametrami oceny objawów (nie podano konkretnych wartości użyteczności) [26]. *Lopez-Fando 2020* [40] zaprezentował wyniki badania epidemiologicznego obserwacyjnego, w oparciu, o które oszacowano współczynniki korelacji Spearmana pomiędzy częstotliwością oddawania moczu, jego objętością i użytecznościami (EQ-5D-5L); również nie podano konkretnych wartości użyteczności.

Zweryfikowano również użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (3.2, str. 57). W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych nie upubliczniono wartości użyteczności (*SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]). W publikacjach *SMC 2019* oraz *NICE 2019* podano informację, że wykorzystano użyteczności pochodzące z nieopublikowanych wyników badania ankietowego przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. W wykorzystanych wynikach badania ankietowego wartości użyteczności były uzależnione od oceny symptomów w skali ICSI (*O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index*). W analizach ekonomicznych *SMC 2019* oraz *NICE 2019* uwzględniono zależność pomiędzy użytecznością i liczbą punktów według oceny ICSI z badania ankietowego, przy czym uwzględniono jednocześnie zależność pomiędzy liczbą punktów według oceny ICSI i odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie (jako głównym kryterium oceny skuteczności), przyjmując, że u pacjentów z odpowiedzią na leczenie ocena symptomów w skali ICSI zmniejszyła się o 5,85 punktów, natomiast u pacjentów bez odpowiedzi zmniejszyła się o 1,11 punktu

(przytoczone wartości są medianami; uwzględniono również wartości średnie – preferowane przez ERG/NICE – wynoszące odpowiednio, 6,33 i 0,76; wartości pochodzą z przyjętego rozkładu normalnego dla ICSI w oparciu o dane z badania *Sant 2003*; wartości podano na stronie 216. w *NICE 2019* [13]).

Dodatkowo, w publikacji *NICE 2019* podano informację, że w analizie wrażliwości przyjęto wartości użyteczności z publikacji *Cervigni 2017* [11] – przyjęto wartości użyteczności: 0,25 w stanie początkowym modelu (przed oceną odpowiedzi na leczenie) i w stanie odpowiadającym brakowi odpowiedzi na leczenie oraz 0,65 w stanie modelu odpowiadającym odpowiedzi na leczenie [15]. Jednak w publikacji *Cervigni 2017* wartość 0,65 jest średnią wartością użyteczności po 3 miesiącach terapii i w sytuacji, gdy nie u wszystkich pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie, wartość 0,65 nie odpowiada stanowi odpowiedzi na leczenie.

Odnaleziono również użyteczności w publikacji *Hakimi 2017* [28]. Wartości zostały wyznaczone z wykorzystaniem metody SF-6D, w populacjach osób z bólem pęcherza oraz bez bólu pęcherza. Pacjenci włączeni do badania *Hakimi 2017*, jako mający ból pęcherza, niekoniecznie spełniają ściśle kryteria rozpoznania IC/BPS. W publikacji *Hakimi 2017* wpływ IC/BPS na jakość życia jest najprawdopodobniej niedoszacowany, gdyż populacja objęła również pacjentów z objawami łżejszymi niż objawy kwalifikujące do rozpoznania IC/BPS (np. niemal 15% pacjentów raportowała, że ból występuje 3 razy na miesiąc lub rzadziej). Wobec powyższego uznano, że użyteczności z publikacji *Hakimi 2017* nie odpowiadałyby charakterystyce populacji ujętej w niniejszej analizie ekonomicznej.

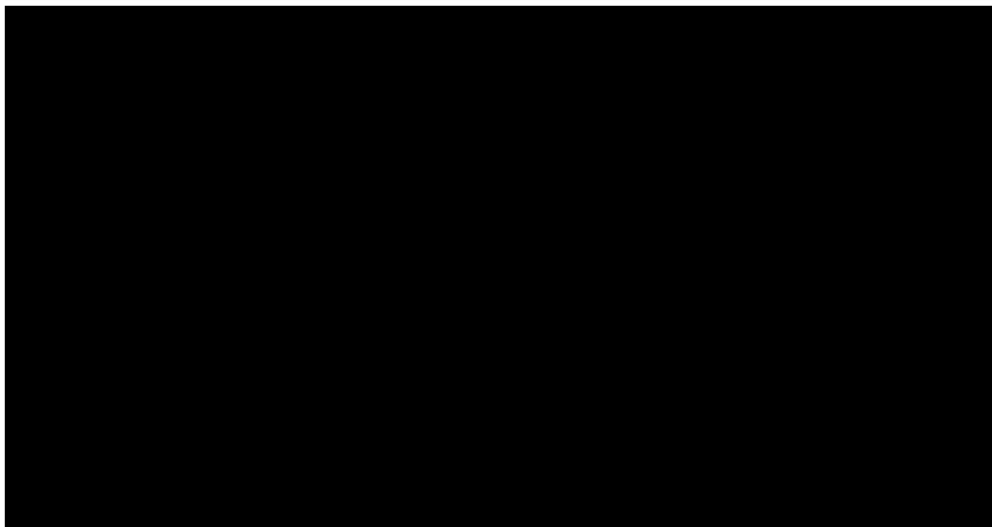
Wobec powyższego najwłaściwszym rozwiązaniem kwestii użyteczności jest wykorzystanie danych z publikacji *Cervigni 2017*, gdyż jest to jedyna opublikowana praca, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS. Z publikacji *Cervigni 2017* wykorzystana została wyraźna zależność pomiędzy użytecznością i oceną objawów w skali ICSI. Zależność pomiędzy użytecznością oraz ICSI wyznaczono z wykorzystaniem regresji liniowej (Tabela 8).

Tabela 8. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy użytecznością oraz wynikiem w skali ICSI

Zastosowane leczenie	Średnia liczby punktów według ICSI	Użyteczność (EQ Index)	Komentarz
HA/CS	12,47	0,25	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość wyjściowa
HA/CS	6,14	0,64	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 3 miesiącach leczenia
HA/CS	6,33	0,64	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 6 miesiącach leczenia
DMSO	12,72	0,26	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość wyjściowa
DMSO	7,11	0,65	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 3 miesiącach leczenia
DMSO	7,3	0,57	<i>Cervigni 2017</i> [11]; wartość po 6 miesiącach leczenia

Wykres 3 przedstawia zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności wraz z wyznaczonym trendem liniowym (za pomocą regresji liniowej). Regresję liniową przeprowadzono wykorzystując dodatek do Excela „Data Analysis”. Szczegółowe wyniki regresji liniowej przedstawiono w załączniku (Tabela 25, str. 65).

Wykres 3. Zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności.



Według modelu liniowego użyteczność zależna od wyniku ICSI liczona jest ze wzoru:

$$\text{Użyteczność} = \text{[czarna linia]} + \text{[czarna linia]} \cdot \text{ICSI}$$

2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł/QALY [5].

2.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 9 (str. 29) zawiera zestawienie parametrów wejściowych do modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 9. Zestawienie parametrów modelu dla porównania PPS vs BSC

Tabela 5: Zestawienie parametrów modelu dla porównania HTA vs BSC				
Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Parametry kliniczne				
Wiek początkowy	44,16 lat	19,00	81,00	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003) [8, 17, 18, 19, 22, 23]. Zakres obliczono jako wartość średnia z analizy podstawowej +/- SD z grupy PPS z badania Sant 2003.
Odsetek kobiet	91,2%	85,60%	100,00%	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003) [8, 17, 18, 19, 22, 23]. Wartość minimalną przyjęto na poziomie odsetka z grupy BSC z badania Nickel 2015. Wartość maksymalną ustalono na poziomie największej możliwej wartości (tj. 100%).
Wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (kwestionariusz ICSI)	13,73 punktów	7	20	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Nickel 2015; Sant 2003) [22, 23]. Zakres przyjęto na poziomie odsetka z grupy BSC z badania Nickel 2015.
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie	30,47%	28,00%	32,00%	W oparciu o wyniki analizy klinicznej [8]. Zakres przyjęto w oparciu o minimalne oraz maksymalne odsetki z poszczególnych badań włączonych do metaanalizy (Mulholland 1990, Parsons 1993) [8].
BSC: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie	14,62%	13,00%	16,00%	W oparciu o wyniki analizy klinicznej [8]. Zakres przyjęto w oparciu o minimalne oraz maksymalne odsetki z poszczególnych badań włączonych do metaanalizy (Mulholland 1990, Parsons 1993) [8].
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci z odpowiedzią na leczenie	-6,33	-7,33	-5,33	Wartości preferowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA [13]. Przyjęto zakres ± 1 punkt w celu zbadania wpływu zmian na wyniki.
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci bez odpowiedzi na leczenie	-0,76	-1,76	0,24	Wartości preferowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA [13]. Przyjęto zakres ± 1 punkt w celu zbadania wpływu zmian na wyniki.



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Parametry kosztowe				
Produkt leczniczy elmiron®	Tabela 4 (str. 22)	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Wartość ustalona urzędowo
Koszt jednostkowy wizyty w poradni urologicznej	71,81 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Wartość stała. Dane NFZ [29, 30, 31].
Koszt jednostkowy wizyt w poradni okulistycznej	122,25 zł	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Wartość stała. Wizyta w poradni okulistycznej. Dane NFZ [29, 30, 31].
PPS: koszt kwalifikacji do programu	731,70 zł	585,36 zł	878,04 zł	Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego [9]. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ [29, 30, 31].
PPS: koszt diagnostyki w programie lekowym: 1 rok				Przyjęto zakres zmienności +/- 20% wartości z analizy podstawowej w celu zbadania wpływu zmian na wyniki.
PPS: koszt diagnostyki w programie lekowym: 2 rok				Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego [9]. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ [29, 30, 31].
PPS i BSC: miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania poza programem lekowym	11,97 zł	9,57 zł	14,36 zł	Przyjęto zakres zmienności +/- 20% wartości z analizy podstawowej w celu zbadania wpływu zmian na wyniki.
Zużycie zasobów				
Produkt leczniczy elmiron®	3 x 100 mg /dzień	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Wartość stała [6].
BSC: wizyty w poradni urologicznej	BSC: 2 wizyty/rok	BSC: minimum = 1 wizyta/rok; maksimum = 3 wizyty/rok.	Rozkład jednostajny z zakresem minimum i maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości.	Przyjęto zakres zmienności +/- 20% wartości z analizy podstawowej w celu zbadania wpływu zmian na wyniki.
Częstotliwość roczna wizyt: 2 w przypadku BSC. W analizie wrażliwości przyjęto zakres $\pm 50\%$ aby zbadać wpływ dużych zmian częstotliwości na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).				



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości			Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Pozostałe parametry					
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	- koszty 0% - efekty 0% - koszty i efekty 0%	Nie wprowadzono		Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont	20 lat	5 lata	10 lat	Nie wprowadzono	
Długość horyzontu wybrano w oparciu o dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PPS i założenia z zagranicznych analiz ekonomicznych ocenionych przez agencje oceny technologii medycznych (NICE). Horyzont jest odpowiednio długi, aby uwzględnić istotne różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w świetle dostępnych. W analizie wrażliwości przyjęto horyzonty wynoszące 5 lat i 10 lat, jako warianty pozwalający zbadać wpływ krótszego horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej (takie uzasadnienie jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).					
Próg opłacalności	217 641 zł/QALY	Nie dotyczy	Nie wprowadzono		Wartość ustalona urzędowo [5].

2.6. Wyniki analizy ekonomicznej

2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Tabela 10 przedstawia wyniki zdrowotne oraz koszty wynikające ze stosowania porównywanych technologii zdrowotnych. Konsekwencje zdrowotne oraz koszty przedstawiono w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta dla 20-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu i uwzględniają dyskontowanie.

Tabela 10. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania PPS vs BSC

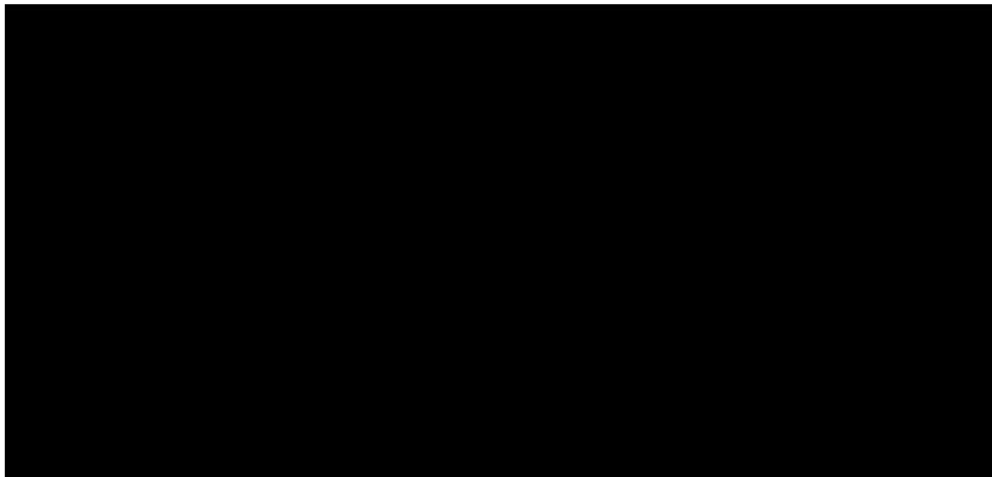
Kategoria wyniku	PPS	BSC	Różnica
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>			
Liczba lat życia skorygowana o jakość			
Liczba lat życia skorygowana o jakość w trakcie terapii PPS			
Liczba lat życia skorygowana o jakość bez terapii PPS			
Liczba miesięcy terapii PPS (średnia; wartość niedyskontowana)			
<i>Koszty w wariacie z RSS [PLN]</i>			
Koszty całkowite			
Koszt produktu leczniczego elmiron®			
Pozostałe koszty			
w tym koszty diagnostyki / monitorowania podczas terapii PPS			
w tym koszty diagnostyki / monitorowania bez terapii PPS			
<i>Koszty w wariacie bez RSS [PLN]</i>			
Koszty całkowite			
Koszt produktu leczniczego elmiron®			
Pozostałe koszty			
w tym koszty diagnostyki / monitorowania podczas terapii PPS			
w tym koszty diagnostyki / monitorowania bez terapii PPS			

Stosowanie produktu leczniczego elmiron® pozwala na poprawę wyników zdrowotnych

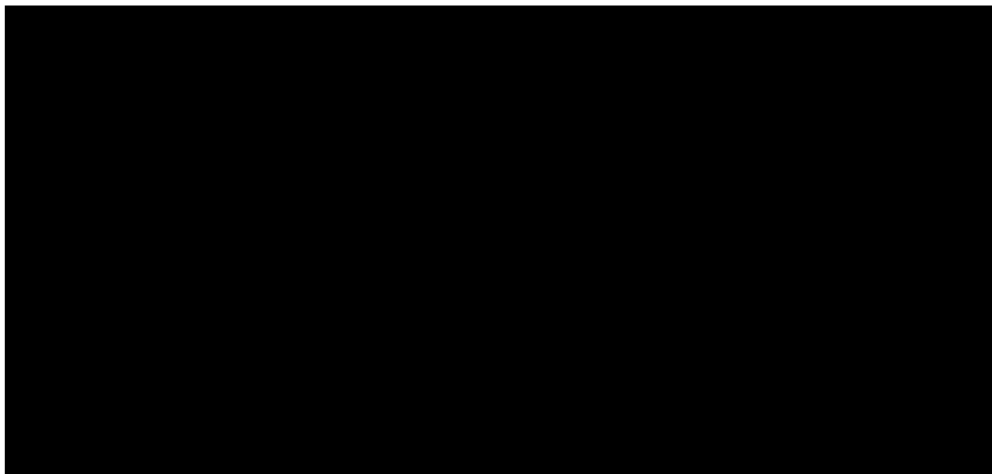
W wariacie bez RSS łączne 20-letnie koszty wynikające ze stosowania produktu leczniczego elmiron® oszacowano na

Wykres 4 i Wykres 5 przedstawiają skumulowane wyniki zdrowotne (QALY) oraz koszty zdyskontowane w przeliczeniu na jednego chorego w skali kolejnych miesięcy horyzontu czasowego.

Wykres 4. Skumulowane QALY zdyskontowane w przeliczeniu na jednego chorego.



Wykres 5. Skumulowane koszty zdyskontowane w przeliczeniu na jednego chorego.



2.6.2. Analiza podstawowa

Tabela 11 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 20-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 11. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PPS vs BSC

Kategoria wyniku	PPS	BSC	Różnica	ICUR
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Efekt [QALY]				
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]				128 683 zł/QALY
Efekt [QALY]				
Próg opłacalności				
Próg opłacalności (3 × PKB per capita)				217 641 zł/QALY

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 128 683 zł/QALY w wariancie bez RSS. Są to wartości niższe od progu opłacalności wynoszącego 217 641 zł/QALY. Wyniki oznaczają, że **produkt leczniczy elmiron® jest kosztowo-efektywny**.

2.6.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

2.6.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 2.5 (str. 28).

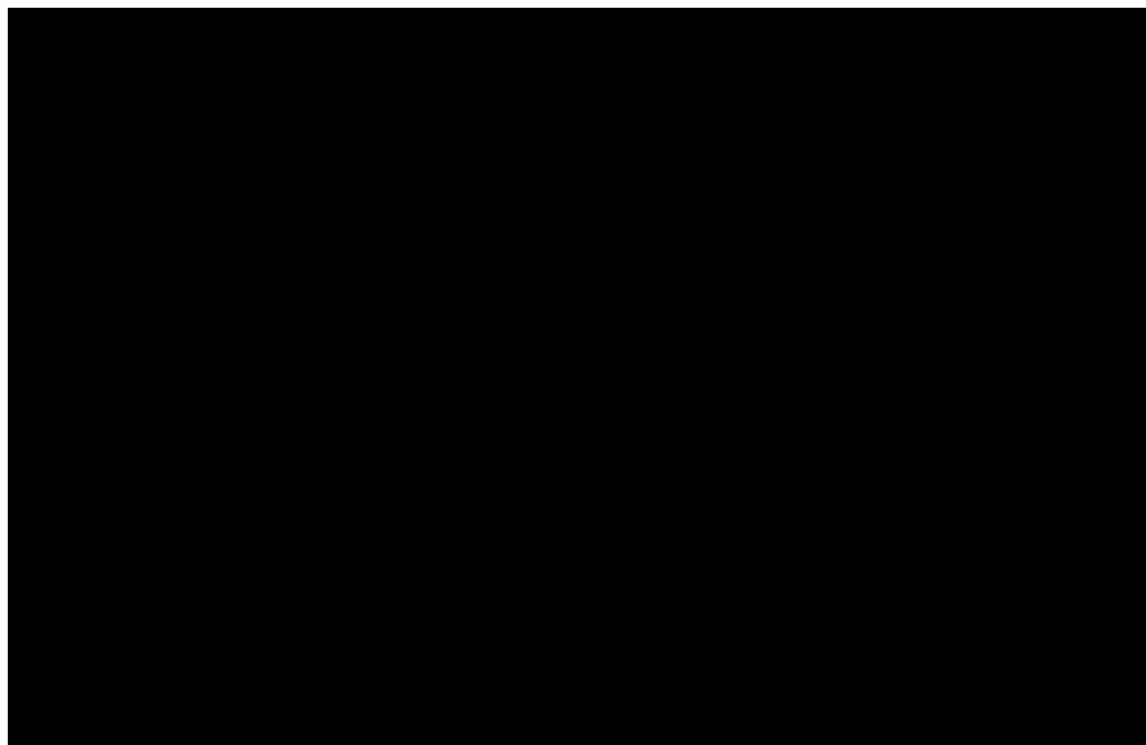
W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron® została stwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

Wykres 6 i Wykres 7 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w formie diagramu tornado. Zaprezentowano wyniki dla 15 parametrów w największym stopniu wpływających na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Tabela 12 i Tabela 13 przedstawiają szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wraz z wynikami analizy progowej.

W analizie podstawowej progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron® wyniosła [REDACTED]

Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS – diagram tornado



Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariantach bez RSS – diagram tornado

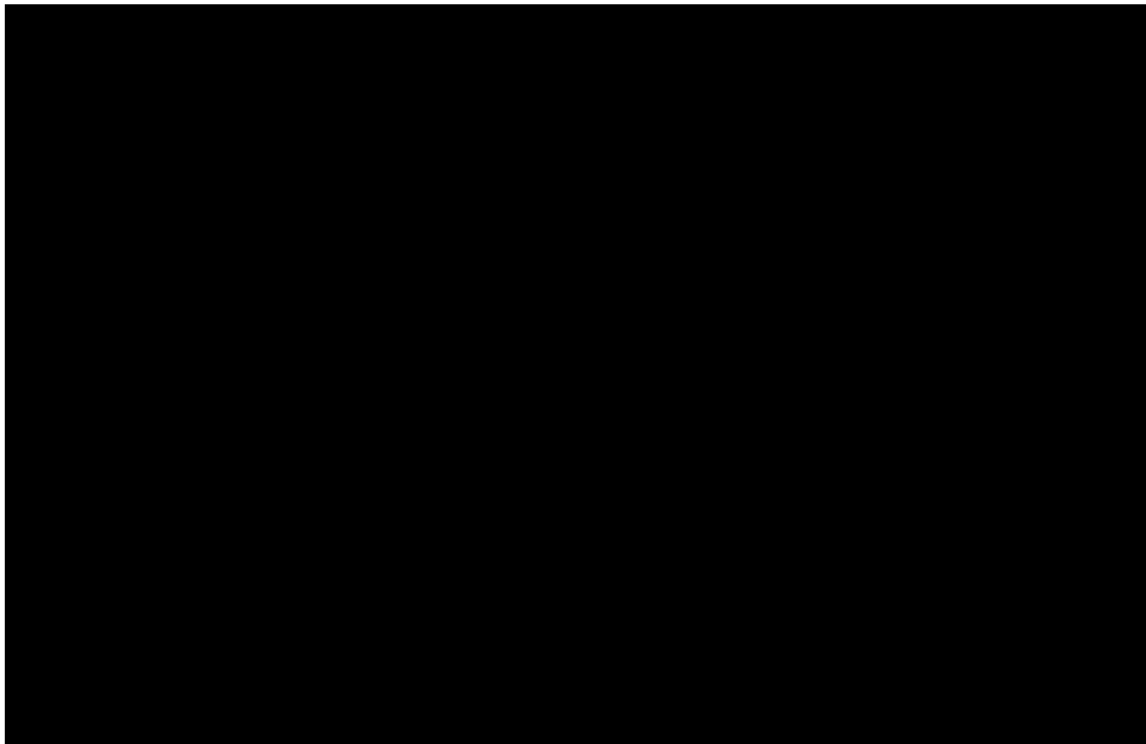




Tabela 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC, w wariancie z RSS

Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
Analiza podstawowa									
Stopa dyskontowa: koszty; minimum									
Stopa dyskontowa: koszty; maksimum									
Stopa dyskontowa: wyniki zdrowotne; minimum									
Stopa dyskontowa: wyniki zdrowotne; maksimum									
Dyskontowanie: nie									
Dyskontowanie: tak									
Horyzont czasowy; 5 lat									
Horyzont czasowy; 10 lat									
Wyjściowa wartość OLS (ICSI); minimum									
Wyjściowa wartość OLS (ICSI); maksimum									
Wiek; minimum									
Wiek; maksimum									
Płeć żeńska; minimum									
Płeć żeńska; maksimum									
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; minimum									
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; maksimum									
BSC: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; minimum									

Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
BSC: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci z odповідzią na leczenie: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci z odповідzią na leczenie: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci bez odповідzi na leczenie: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci bez odповідzi na leczenie: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 5. roku; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 5. roku; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 10. roku; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 10. roku; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 20. roku; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 20. roku; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Elmiron: cena; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Elmiron: cena; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: kwalifikacja do programu; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
PPS: kwalifikacja do programu; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 1 rok; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 1 rok; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 2 rok; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 2 rok; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS i BSC: diagnostyka/monitorowanie poza programem lekowym; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS i BSC: diagnostyka/monitorowanie poza programem lekowym; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość stałej w równaniu użyteczności; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość stałej w równaniu użyteczności; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość parametru ICSI w równaniu użyteczności; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość parametru ICSI w równaniu użyteczności; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny wzrost liczby punktów wg ICSI w przypadku BSC: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny wzrost liczby punktów wg ICSI w przypadku BSC: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Tabela 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC, w wariancie bez RSS

Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
Analiza podstawowa							128 683		
Stopa dyskontowa: koszty; minimum									
Stopa dyskontowa: koszty; maksimum									
Stopa dyskontowa: wyniki zdrowotne; minimum									
Stopa dyskontowa: wyniki zdrowotne; maksimum									
Dyskontowanie: nie									
Dyskontowanie: tak									
Horyzont czasowy; 5 lat									
Horyzont czasowy; 10 lat									
Wyjściowa wartość OLS (ICSI); minimum									
Wyjściowa wartość OLS (ICSI); maksimum									
Wiek; minimum									
Wiek; maksimum									
Płeć żeńska; minimum									
Płeć żeńska; maksimum									
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; minimum									
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; maksimum									
BSC: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie; minimum									



Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
BSC: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie: maksimum									
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci z odpowiedzią na leczenie: minimum									
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci z odpowiedzią na leczenie: maksimum									
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci bez odpowiedzi na leczenie: minimum									
Zmiana liczby punktów wg ICSI: pacjenci bez odpowiedzi na leczenie: maksimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 5. roku; minimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 5. roku; maksimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 10. roku; minimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 10. roku; maksimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 20. roku; minimum									
PPS: % pacjentów kontynuujących terapię w 20. roku; maksimum									
PPS: przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; minimum									
PPS: przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; maksimum									
Elmiron: cena; minimum									
Elmiron: cena; maksimum									
PPS: kwalifikacja do programu; minimum									

Wariant analizy	Koszt PPS [PLN]	QALY PPS	Koszt BSC [PLN]	QALY BSC	Różnica kosztów [PLN]	Różnica QALY	ICUR [PLN /QALY]	Progowa cena hurtowa brutto produktu leczniczego elmiron® [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego elmiron® [PLN]
PPS: kwalifikacja do programu; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 1 rok; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 1 rok; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 2 rok; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS: diagnostyka w programie lekowym: 2 rok; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS i BSC: diagnostyka/monitorowanie poza programem lekowym; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPS i BSC: diagnostyka/monitorowanie poza programem lekowym; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość stałej w równaniu użyteczności; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość stałej w równaniu użyteczności; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość parametru ICSI w równaniu użyteczności; minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności: wartość parametru ICSI w równaniu użyteczności; maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny wzrost liczby punktów wg ICSI w przypadku BSC: minimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny wzrost liczby punktów wg ICSI w przypadku BSC: maksimum	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.6.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Szczegóły przyjętych założeń dotyczących rozkładów prawdopodobieństwa przedstawiono w rozdziale 2.5 (str. 28).

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji przebiegu choroby. Tabela 14 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC.

Tabela 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC

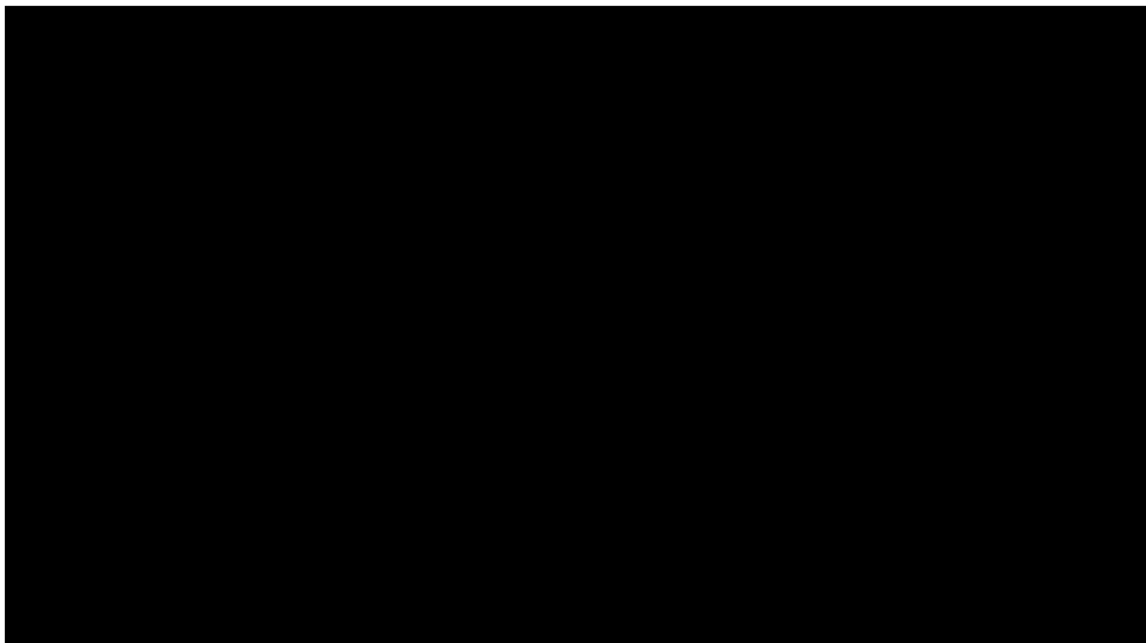
Kategoria wyniku	PPS	BSC	ICUR
W wariant z RSS			
Prawdopodobieństwo opłacalności			Próg opłacalności 217 641 zł/QALY
Wyniki szczegółowe probabilistycznej analizy wrażliwości			
Średnie koszty			
Koszty: dolny zakres ¹			
Koszty: górny zakres ²			
Średnie QALY			
QALY: dolny zakres ¹			
QALY: górny zakres ²			
W wariant bez RSS			
Prawdopodobieństwo opłacalności			Próg opłacalności 217 641 zł/QALY
Wyniki szczegółowe probabilistycznej analizy wrażliwości			
Średnie koszty			128 169 zł/QALY
Koszty: dolny zakres ¹			
Koszty: górny zakres ²			
Średnie QALY			
QALY: dolny zakres ¹			
QALY: górny zakres ²			

¹ Percentyl 2,5% spośród 1 000 symulacji.

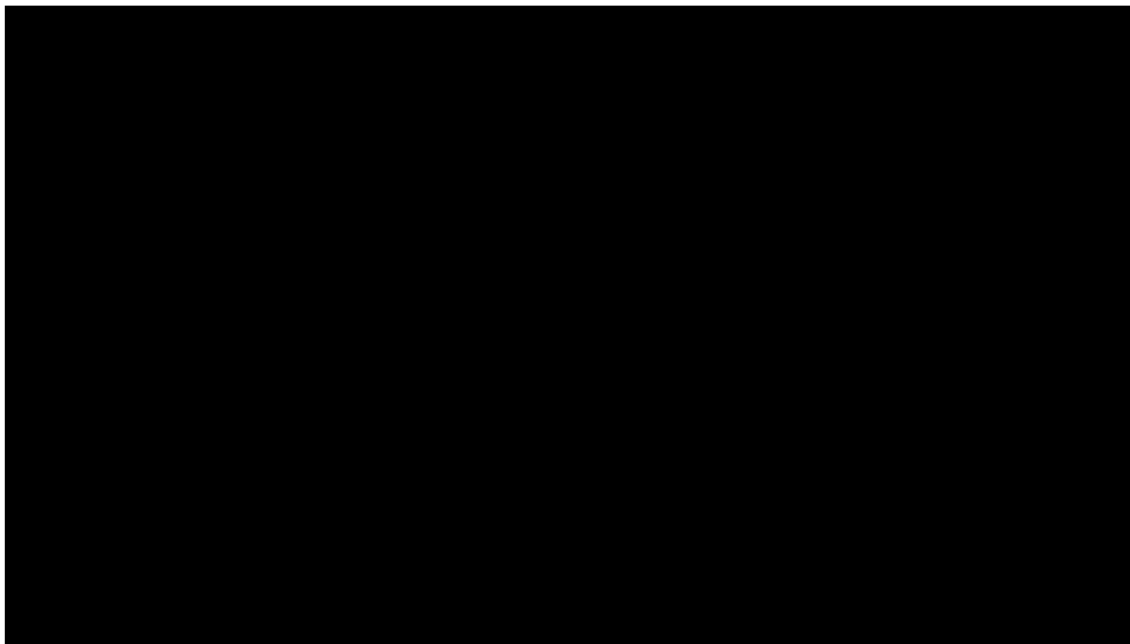
² Percentyl 97,5% spośród 1 000 symulacji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że PPS jest kosztowo-efektywny z prawdopodobieństwem Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10 oraz Wykres 11 przedstawiają szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

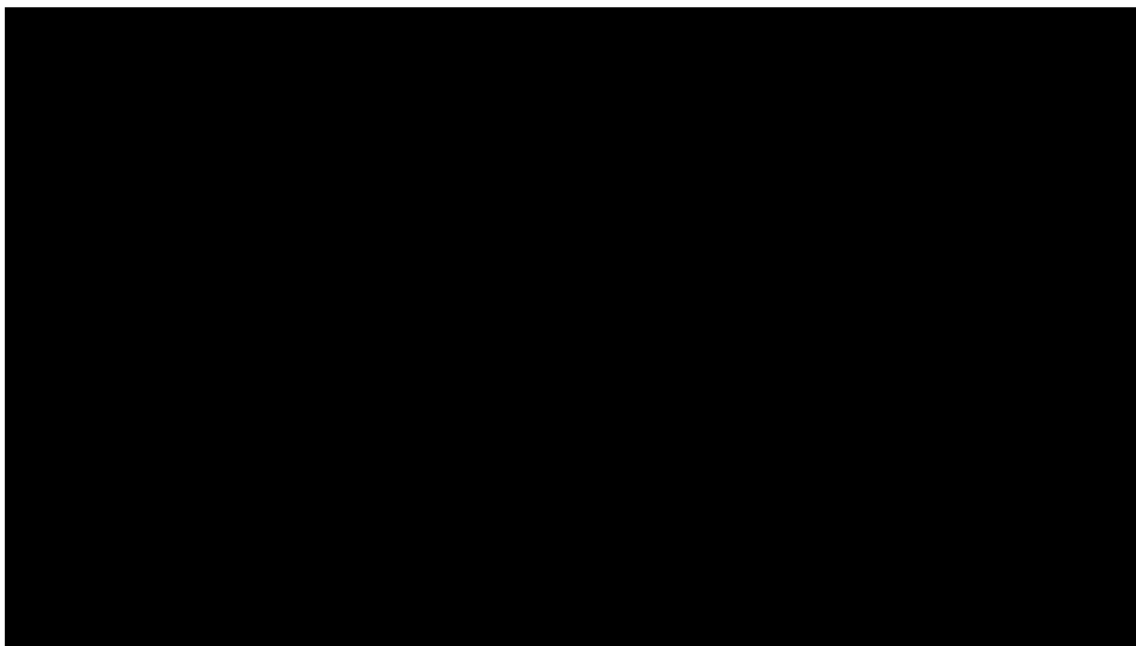
Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS – krzywa akceptowalności.



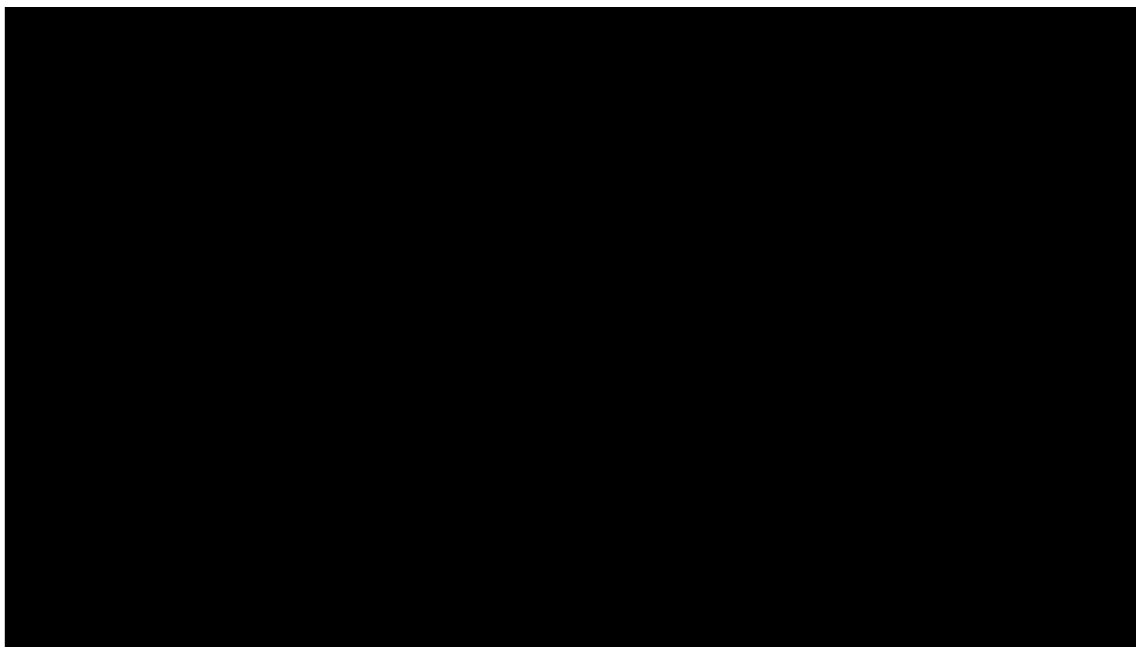
Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY).



Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS – krzywa akceptowalności.



Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY).



2.7. Wyniki analizy konsekwencji kosztów: PPS, cystektomia, neuromodulacja nerwów krzyżowych

2.7.1. Dane wejściowe do analizy konsekwencji kosztów

Tabela 15 zawiera zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie konsekwencji kosztów.

Tabela 15. Zestawienie parametrów modelu dla analizy konsekwencji kosztów dla PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych

Parametr modelu	Wartość w analizie konsekwencji kosztów	Komentarz
<i>Parametry kliniczne</i>		
Wiek początkowy	44,16 lat	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003) [8, 17, 18, 19, 22, 23].
Odsetek kobiet	91,2%	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003) [8, 17, 18, 19, 22, 23].
PPS: wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (kwestionariusz ICSI)	13,73 punktów	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Nickel 2015, Sant 2003) [22, 23].
PPS: % pacjentów z odpowiedzią na leczenie	30,47%	W oparciu o wyniki analizy klinicznej [8].
PPS: Zmiana liczby punktów wg ICSI, pacjenci z odpowiedzią na leczenie	-6,33	Wartości preferowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA [13].
PPS: Zmiana liczby punktów wg ICSI, pacjenci bez odpowiedzi na leczenie	-0,76	Wartości preferowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA [13].
PPS: prawdopodobieństwo przerwania leczenia	3,13% w skali 3 miesięcy	W oparciu o wyniki badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 [18, 19].
Cystektomia: wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC	17,82	W oparciu o analizę kliniczną [8].
Cystektomia: końcowa wartość wskaźnika objawów IC	9,86	W oparciu o analizę kliniczną [8].
Neuromodulacja: wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC	14,30	W oparciu o analizę kliniczną [8].
Neuromodulacja: końcowa wartość wskaźnika objawów IC	10,70	W oparciu o analizę kliniczną [8].
<i>Użyteczności</i>		
Użyteczności		Użyteczność wyznaczono z zależności pomiędzy ICSI i EQ-index (Cervigni 2017 [11]).
<i>Parametry kosztowe</i>		
Produkt leczniczy elmiron®	Tabela 4 (str. 22)	Wartość ustalona urzędowo
Cystektomia: koszt jednostkowy świadczenia	38 735,00 zł	Statystyki NFZ za 2023 roku: średnia wartość hospitalizacji w grupach JGP L21 KOMPLEKSOWE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO Z WYTWORZENIEM PRZETOKI oraz L22 DUŻE OTWARTE ZABIEGI NA PĘCHERZU MOCZOWYM ważona liczba hospitalizacji [44, 45]. Szczegóły przedstawiono w modelu w arkuszu „Dane_NFZ”.

Parametr modelu	Wartość w analizie konsekwencji kosztów	Komentarz
Neuromodulacja: koszt jednostkowy świadczenia	63 984,35 zł	Suma kosztu jednostkowego świadczenia „Neuromodulacja krzyżowa - I etap - wszczepienie elektrody testowej” [47] oraz średniej wartości hospitalizacji dla grupy JGP „A04 WSZCZEPNIENIE/WYMIANA STYMULATORA RDZENIA KRĘGOWEGO LUB WYMIANA GENERATORA DO STYMULACJI STRUKTUR GŁĘBOKICH MÓZGU” [46]. Szczegóły przedstawiono w modelu w arkuszu „Dane_NFZ”.
PPS: koszt kwalifikacji do programu	731,70 zł	Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego [9]. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ [29, 30, 31].
PPS: koszt diagnostyki w programie lekowym: 1 rok		Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego [9]. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ [29, 30, 31].
Cystektomia i neuromodulacja: wizyta u specjalisty urologa	71,81 zł	Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ [29, 30, 31].
<i>Zużycie zasobów</i>		
Produkt leczniczy elmiron®	3 x 100 mg /dzień	Wartość stała [6].
Cystektomia i neuromodulacja: wizyta u specjalisty urologa	4 wizyty/rok	Częstotliwość roczna wizyt: co trzy miesiące. Założenie.
<i>Pozostałe parametry</i>		
Stopa dyskontowa	Koszty 0%, efekty 0%	Zgodnie z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [3] oraz z <i>Wytocznymi HTA</i> [1].
Horyzont	12 miesięcy	Założenie. W związku z brakiem danych dotyczących prognozowanych wyników zdrowotnych w długim okresie po przeprowadzeniu cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych [8] uwzględniono pierwsze 12 miesięcy po przeprowadzeniu zabiegów.
Próg opłacalności	Nie dotyczy	Próg opłacalności nie ma zastosowania w analizie konsekwencji kosztów, gdyż w analizie konsekwencji kosztów nie są obliczane różnice pomiędzy technologiami medycznymi.

2.7.2. Wyniki analizy konsekwencji kosztów

Tabela 16 przedstawia wyniki przeprowadzonej analizy konsekwencji kosztów. Wyniki przedstawiają wartości oszacowane dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 16. Wyniki analizy konsekwencji kosztów dla PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych

Kategoria wyniku	PPS	Cystektomia	Neuromodulacja nerwów krzyżowych
Wyniki zdrowotne			
ICSI: wartość początkowa			
ICSI: wartość końcowa			
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Koszty w wariancie z RSS			
Koszty leków			
Koszty zabiegu			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Współczynnik CUR [PLN/QALY]		101 028 zł/QALY	180 258 zł/QALY
Koszty w wariancie bez RSS			
Koszty leków			
Koszty zabiegu			
Koszty monitorowania			
Koszty łącznie			
Współczynnik CUR [PLN/QALY]	57 830 zł/QALY	101 028 zł/QALY	180 258 zł/QALY

W zakresie wyników zdrowotnych oszacowano, że liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wynosi

Koszt uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie

Należy ostrożnie wyciągać wnioski z analizy konsekwencji kosztów. Analiza konsekwencji kosztów została przeprowadzona w oparciu o badania kliniczne różniące się charakterystykami pacjentów. Różnice te uniemożliwiły porównanie skuteczności i bezpieczeństwa [8].

2.8. Ograniczenia i dyskusja

2.8.1. Ograniczenia analizy

W wyborze danych użytych w analizie kierowano się zasadą, aby przyjmować dane i założenia możliwie w największym stopniu odpowiadające danemu aspektowi. Jednocześnie dłożono starań, aby przyjmować dane i założenia konserwatywne, tj. nie faworyzujące produktu leczniczego elmiron®.

Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy wraz z przedyskutowaniem ich potencjalnego wpływu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

Skuteczność i bezpieczeństwo PPS

W analizie ekonomicznej uwzględniona została ocena odpowiedzi na leczenie. Wykorzystano wyniki z analizy klinicznej [8]. W badaniach ocena została przeprowadzona po 3 miesiącach terapii.

Przyjęto, że po 3. miesiącu odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzyma się na stałym poziomie u pacjentów kontynuujących terapię z zastosowaniem PPS. W związku z brakiem danych wyznaczonych dla okresu obserwacji dłuższego niż 3 miesiące w randomizowanych badaniach klinicznych, przyjęto założenie o utrzymaniu się stanu. Założenie o utrzymującym się efekcie po 3. miesiącu może być założeniem konserwatywnym, potencjalnie zaniżającym efekty stosowania PPS. Jak wykazano w badaniach odsetek pacjentów z odpowiedzią jest wyższy u pacjentów kontynuujących leczenie ponad pierwsze 3 miesiące terapii [20, 21, 24, 25], co mogłoby znaleźć przełożenie w zwiększającej się w czasie redukcji nasilenia objawów.

W związku z brakiem odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych wykorzystano prognozy przedstawione w angielskim raporcie oceny technologii medycznej przeprowadzonym przez ERG [13]. W raporcie angielskim przyjęto następującą prognozę [13]:

- w 5. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 9%;
- w 10. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 4%;
- w 20. roku odsetek pacjentów kontynuujących terapię wyniesie 1%.

Zespół ERG opracował prognozę w oparciu o modelowanie z wykorzystaniem danych z publikacji *Hanno 1997* [13, 20].

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy modyfikacji wartości dotyczących skuteczności i prawdopodobieństw kontynuacji terapii. Wyniki nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej, tj. produkt leczniczy elmiron® pozostawał technologią kosztowo-efektywną.

W modelu przyjęto, że w przypadku przerwania terapii z zastosowaniem PPS nasilenie objawów natychmiast zrównuje się do poziomu nasilenia objawów, jakie występuje u pacjentów niepoddanych leczeniu z zastosowaniem PPS. W rzeczywistości redukcja nasilenia objawów mogłaby mieć charakter łagodny i rozciągnięty w czasie. Zdecydowano jednak, aby w modelu przyjąć założenie o natychmiastowej redukcji, co jest założeniem konserwatywnym, zaniżającym efekty zdrowotne wynikające z zastosowania PPS.

Skuteczność BSC

Przyjęto, że po 3. miesiącu odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzyma się na stałym poziomie. W związku z brakiem danych wyznaczonych dla okresu obserwacji dłuższego niż 3 miesiące, przyjęto założenie o utrzymaniu się stanu.

Choroba IC ma charakter postępujący [39], wobec czego nasilenie objawów zwiększa się z czasem. Jednak brak jest danych pozwalających jednoznacznie i wiarygodnie prognozować zmiany nasilenia objawów.

W związku z powyższym w analizie przyjęto brak wzrostu. W analizie wrażliwości przyjęto średni wzrost nasilenia objawów według kwestionariusza ICSI na poziomie 0,1 pkt rocznie. Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że uwzględnienie wzrostu nasilenia objawów skutkuje zmniejszeniem wartości współczynnika ICUR o 5 tys. zł/QALY. Wobec powyższego przyjęte w modelu założenie o braku wzrostu należy uznać za konserwatywne, tj. działające na niekorzyść produktu leczniczego elmiron®.

Użyteczności

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z IC lub BPS przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności. Jak wskazał przegląd, w literaturze jest mało danych przedstawiających użyteczności u chorych na IC lub BPS. Odnaleziona została jedna publikacja - *Cervigni 2017* [11], w której użyteczność można było przypisać do liczby punktów według kwestionariusza ICSI.

W publikacji *Cervigni 2017* przedstawiono użyteczności (wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D; podano wartości *EQ-5D Index*) na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek) [11].

W innej pracy – wykluczonej ostatecznie z przeglądu – *Arlandis 2018* przedstawiono zależność pomiędzy użytecznościami w populacji chorych na IC/BPS (użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) i parametrami oceny objawów (nie podano konkretnych wartości użyteczności) [26].

Zweryfikowano również użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (3.2, str. 57). W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych nie upubliczniono wartości użyteczności (*SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]). Trzecia z odnalezionych analiz ekonomicznych wchodziła w skład badania *Cervigni 2017* [11]. W publikacjach *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16] podano informację, że wykorzystano użyteczności pochodzące z nieopublikowanych wyników badania ankietowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii. W wykorzystanych wynikach badania ankietowego wartości użyteczności były uzależnione od oceny symptomów w skali ICSI (*O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index*). W analizach ekonomicznych *SMC 2019* oraz *NICE 2019* uwzględniono rzeczoną zależność pomiędzy użytecznością i liczbą punktów według oceny ICSI z badania ankietowego, przy czym uwzględniono jednocześnie zależność pomiędzy liczbą punktów według oceny ICSI i odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie (jako głównym kryterium oceny skuteczności).

W niniejszej analizie wykorzystano dane z publikacji *Cervigni 2017*, gdyż jest to jedyna odnaleziona publikacja, w której przedstawiono użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS. W modelu wykorzystana została zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI i użytecznością. Podsumowując, w niniejszej analizie przyjęto sposób kalkulacji użyteczności stanów zdrowia, który jest zgodny z oceną leczenia zapisaną we wnioskowanym programie lekowym.

W 2021 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniając poprzedni model ekonomiczny wskazała, że przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo, niemniej dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy [42]. Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono nowy przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono użyteczności odpowiednie do przyjęcia w modelu.

Brak możliwości oceny skuteczności i bezpieczeństwa PPS w porównaniu z cystektomią oraz neuromodulacją nerwów krzyżowych

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących PPS z cystektomią lub z neuromodulacją nerwów krzyżowych. Nie istniała również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Porównanie charakterystyk z badań dla PPS, cystektomii oraz

neuromodulacji nerwów krzyżowych wskazało na istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji. Różnice te uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa. Nie było możliwe zatem przeprowadzenie analizy porównawczej. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów [1]

Perspektywa analizy

Objawy zespołu bolesnego pęcherza moczowego istotnie wpływają na produktywność chorego [28]. Wobec powyższego – zgodnie z *Wytycznymi HTA* – zasadne byłoby przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej [1]. W ramach perspektywy społecznej zostałyby uwzględnione koszty pośrednie, obejmujące koszty utraconej produktywności. Warto zauważyć, że perspektywa społeczna nie została uwzględniona w ocenie przeprowadzonej przez AOTMiT w 2020 roku, w ramach oceny analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego elmiron® [42]. Perspektywa społeczna nie została również uwzględniona w ramach przeprowadzonej przez NICE oceny analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego elmiron® [13]. Wobec powyższego zdecydowano, aby nie uwzględniać perspektywy społecznej w niniejszej analizie ekonomicznej.

W świetle *Wymagań minimalnych* [3] oraz *Wytycznych HTA* [1] obligatoryjne jest przeprowadzenie analizy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Perspektywy NFZ i pacjenta nie uwzględniają zatem kosztów społecznych, które w populacji chorych na IC stanowią bardzo ważny aspekt socjoekonomiczny, co przedstawiono szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego [7]. Uwzględnienie perspektywy społecznej mogłoby skutkować znaczącą redukcją wartości współczynnika ICUR na korzyść PPS [41].

2.8.2. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów (tj. opłacalności) stosowania produktu leczniczego elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) u dorosłych chorych na śródmięzowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu farmakoekonomicznego stworzonego na potrzeby niniejszej analizy. W 2021 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła model ekonomicznych służący do analizy opłacalności stosowania PPS w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera / śródmięzowego zapalenia pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1) [42]. W analizie weryfikacyjnej stwierdzono szereg ograniczeń, do których zaliczono:

- Przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie powyżej 6 miesięcy, pomimo że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie terapia powinna być przerwana po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.
- Przyjęcie braku skuteczności dla braku aktywnego leczenia (ramię BSC w modelu).
- Wskazano, że przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo, niemniej dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy [42].

Wobec wszystkich powyższych zastrzeżeń i ograniczeń dotyczących modelu z 2021 roku, zdecydowano o stworzeniu całkowicie nowego modelu farmakoekonomicznego, który będzie odpowiadał wnioskowanym warunkom refundacji i nie będzie zawierał założeń, które w ocenie AOTMiT były kluczowymi ograniczeniami analizy ekonomicznej.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz 128 683 zł/QALY w wariancie bez RSS. Są to wartości niższe od progu opłacalności wynoszącego 217 641 zł/QALY. Wyniki oznaczają, że produkt leczniczy elmiron® jest kosztowo-efektywny.

W modelu uwzględniono źródła danych o skuteczności, zużytych zasobach i kosztach jednostkowych o możliwie największej wiarygodności. Jednocześnie przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości, aby zbadać wpływ każdego parametru modelu na wyniki końcowe analizy. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron® została potwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących populacji chorych na IC lub BPS (uwzględniając w ten sposób populacje szersze od wnioskowanej). Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne oceniające PPS (SMC 2019 [10] oraz NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]) oraz jedną analizę, w której oceniono inne technologie medyczne (Cervigni 2017 [11]).

Publikacja Cervigni 2017 [11] przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego, w ramach którego zgromadzono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie, zużyciu zasobów oraz jakości życia (użyteczność oceniona z wykorzystaniem narzędzia EQ-Index) dla dwóch technologii medycznych: HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) i DMSO (dimetylosulfotlenek) u chorych na IC/BPS. Wyniki zdrowotne zostały wyznaczone w oparciu o pomiar użyteczności w momencie rozpoczęcia badania oraz w 3. i w 6. miesiącu badania. Wyniki zdrowotne nie były zatem modelowane, lecz były wyznaczone bezpośrednio w badaniu, zależały zatem od skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych ocenionych w badaniu.

Publikacje SMC 2019 [10] oraz NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16] dotyczą porównania PPS vs instylacja dopęcherzowa. Publikacje zawierają opisy modeli podobne do siebie. Model oparto na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA (*global response assessment*) po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymają kolejne linie leczenia, przy czym możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997 [20]. W ramach opisu wyników podano, że przy uwzględnieniu mechanizmów obniżenia kosztów stosowanie PPS jest terapią dominującą (tj. terapią tańszą i skuteczniejszą) od instylacji dopęcherzowej, natomiast przy porównaniu dodatkowym PPS vs BSC: ICUR = około £50 tys. /QALY w analizie angielskiej i £24 tys. / QALY. Dane szczegółowe nie zostały upublicznione, wobec czego nie można porównać wpływu, jaki na wyniki szczegółowe (koszty i QALY) wywarły założenia różniące dla niniejszej analizy i analiz zagranicznych.

Występowanie objawów śródmięszkowego zapalenia pęcherza moczowego stanowi poważny problem z perspektywy chorego, wpływając na obniżenie jakości życia oraz obniżając produktywność. Bardzo ważnym aspektem, negatywnie wpływającym na jakość opieki medycznej w Polsce, jest brak technologii medycznych skutecznych i refundowanych we wskazaniu BPS [7].

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. Analiza z 2021 roku wykazała, że z perspektywy społecznej produkt leczniczy elmiron® jest technologią medyczną kosztowo-efektywną [42].

2.9. Wnioski końcowe

Dla porównania PPS vs BSC koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [redacted] w wariancie z RSS oraz 128 683 zł/QALY w wariancie bez RSS. Są to wartości niższe od progu

opłacalności wynoszącego 217 641 zł/QALY. **Wyniki oznaczają, że produkt leczniczy elmiron® jest kosztowo-efektywny.**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości kosztowa efektywność produktu leczniczego elmiron® została stwierdzona we wszystkich wariantach obliczeń.

W analizie podstawowej progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego elmiron® wyniosła [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że PPS jest kosztowo-efektywny z prawdopodobieństwem [REDACTED]

W analizie konsekwencji kosztów oszacowano, że koszty roczne, liczby lat życia skorygowanych o jakość oraz wartości współczynników CUR wynoszą, odpowiednio:

- dla PPS: [REDACTED] (wariant z RSS); [REDACTED]
- dla cystektomii: [REDACTED] 101 tys. zł/QALY;
- dla neuromodulacji nerwów krzyżowych: [REDACTED] 180 tys. zł/QALY.

Należy ostrożnie wyciągać wnioski z analizy konsekwencji kosztów. Analiza konsekwencji kosztów została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych różniących się charakterystykami pacjentów w stopniu, który uniemożliwił porównanie skuteczności i bezpieczeństwa.

Występowanie śródmiężowego zapalenia 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. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego elmiron® zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, pozwalając obiektywnie podnieść jakość życia.

Analiza ekonomiczna wskazała, że produkt leczniczy elmiron® jest technologią medyczną kosztowo-efektywną.

3. ZAŁĄCZNIKI

3.1. Tablice trwania życia

Tabela 17. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny, w skali roku	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety, w skali roku
0	0,00408	0,00327
1	0,00032	0,00031
2	0,00024	0,00021
3	0,00019	0,00016
4	0,00015	0,00013
5	0,00012	0,00011
6	0,00011	0,00010
7	0,00010	0,00010
8	0,00009	0,00009
9	0,00009	0,00010
10	0,00010	0,00010
11	0,00012	0,00011
12	0,00014	0,00013
13	0,00017	0,00015
14	0,00021	0,00017
15	0,00027	0,00020
16	0,00034	0,00022
17	0,00042	0,00025
18	0,00052	0,00027
19	0,00061	0,00028
20	0,00071	0,00029
21	0,00079	0,00030
22	0,00085	0,00030
23	0,00091	0,00030
24	0,00095	0,00031
25	0,00100	0,00031
26	0,00105	0,00032
27	0,00111	0,00034
28	0,00119	0,00036
29	0,00128	0,00038
30	0,00138	0,00041
31	0,00149	0,00044

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny, w skali roku	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety, w skali roku
32	0,00161	0,00048
33	0,00174	0,00051
34	0,00187	0,00056
35	0,00200	0,00060
36	0,00213	0,00065
37	0,00226	0,00071
38	0,00240	0,00077
39	0,00254	0,00083
40	0,00269	0,00091
41	0,00288	0,00098
42	0,00309	0,00107
43	0,00335	0,00118
44	0,00366	0,00130
45	0,00402	0,00143
46	0,00443	0,00158
47	0,00488	0,00175
48	0,00537	0,00193
49	0,00591	0,00214
50	0,00649	0,00236
51	0,00713	0,00262
52	0,00783	0,00289
53	0,00858	0,00321
54	0,00940	0,00355
55	0,01029	0,00392
56	0,01125	0,00433
57	0,01229	0,00479
58	0,01342	0,00530
59	0,01467	0,00588
60	0,01604	0,00654
61	0,01754	0,00727
62	0,01920	0,00807
63	0,02100	0,00891
64	0,02294	0,00981
65	0,02498	0,01076
66	0,02708	0,01177
67	0,02923	0,01286
68	0,03140	0,01407

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny, w skali roku	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety, w skali roku
69	0,03362	0,01542
70	0,03592	0,01693
71	0,03836	0,01862
72	0,04102	0,02053
73	0,04393	0,02266
74	0,04715	0,02503
75	0,05076	0,02768
76	0,05480	0,03067
77	0,05929	0,03403
78	0,06436	0,03786
79	0,07010	0,04230
80	0,07661	0,04750
81	0,08399	0,05358
82	0,09243	0,06073
83	0,10199	0,06910
84	0,11259	0,07870
85	0,12415	0,08950
86	0,13651	0,10149
87	0,14945	0,11447
88	0,16273	0,12828
89	0,17634	0,14288
90	0,19026	0,15827
91	0,20452	0,17441
92	0,21914	0,19130
93	0,23416	0,20894
94	0,24953	0,22721
95	0,26515	0,24598
96	0,28096	0,26508
97	0,29686	0,28434
98	0,31275	0,30358
99	0,32856	0,32264
100	0,34419	0,34134

Tablica opracowana w oparciu o dane GUS [43].

3.2. Przegląd analiz ekonomicznych

3.2.1. Metodyka przeglądu analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających kosztową efektywność technologii medycznych stosowanych w IC lub w BPS.

W pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Przeprowadzono również szybkie wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- Populacja: chorzy na zespół bolesnego pęcherza moczowego. Uwzględniono populację szerszą (tj. chorych z BPS), w skład której wchodzi pacjent z IC.
- Metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie/oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych.
- Język publikacji: bez ograniczeń.
- Rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- Populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.
- Metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w rozdziale 3.2.2 (str. 58).

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 3.2.3. (str. 59).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: *SMC 2019* [10] oraz *NICE 2019* [12, 13, 14, 15, 16]. Opis analiz przedstawiono w rozdziale 3.2.4 (str. 60).

3.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 18, Tabela 19 i Tabela 20 przedstawiają strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w populacji chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Painful Bladder Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndromes"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitides"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Tiab]	4 276
#2	((("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR ("cost effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmaco-economic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab]) OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) AND (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab]) OR ("willingness to pay"[tiab]))	1 371 951
#3	#1 and #2	97

Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides":ti,ab OR "Interstitial Cystitis":ti,ab OR "Painful Bladder Syndrome":ti,ab OR "Bladder Pain Syndrome":ti,ab OR "Bladder Pain Syndromes":ti,ab OR "Chronic Interstitial Cystitides":ti,ab OR "Chronic Interstitial Cystitis":ti,ab	594
#2	economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost effective-ness":ti,ab OR CEA:ti,ab OR ICER:ti,ab OR LYG:ti,ab OR QALY:ti,ab OR "quality-adjusted life year":ti,ab OR "life-years gained":ti,ab OR cost-utility:ti,ab OR CUA:ti,ab OR ICUR:ti,ab OR cost-benefit:ti,ab OR CBA:ti,ab OR CBA:ti,ab OR Cost-minimization:ti,ab OR CMA:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab OR finance*:ti,ab OR budget*:ti,ab OR BIA:ti,ab OR model*:ti,ab OR "decision tree":ti,ab OR deterministic:ti,ab OR probabilistic:ti,ab OR Markov:ti,ab AND simulation:ti,ab OR microsimulation:ti,ab OR "Monte Carlo":ti,ab OR DES:ti,ab OR willingness-to-pay:ti,ab OR "willingness to pay":ti,ab	292 700
#3	#1 and #2	63

Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitides" OR "Interstitial Cystitis" OR "Painful Bladder Syndrome" OR "Bladder Pain Syndrome" OR "Bladder Pain Syndromes" OR "Chronic Interstitial Cystitides" OR "Chronic Interstitial Cystitis"	15
#2	(economic* OR cost OR costs OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR CEA OR ICER OR LYG OR QALY OR "quality-adjusted life year" OR "life-years gained" OR cost-utility OR CUA OR ICUR OR cost-benefit OR CBA OR CBA OR Cost-minimization OR	3 071

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	CMA OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR finance* OR budget* OR BIA OR model* OR "decision tree" OR deterministic OR probabilistic OR Markov AND simulation OR microsimulation OR "Monte Carlo" OR DES OR willingness-to-pay OR "willingness to pay")	
#3	#1 and #2	0

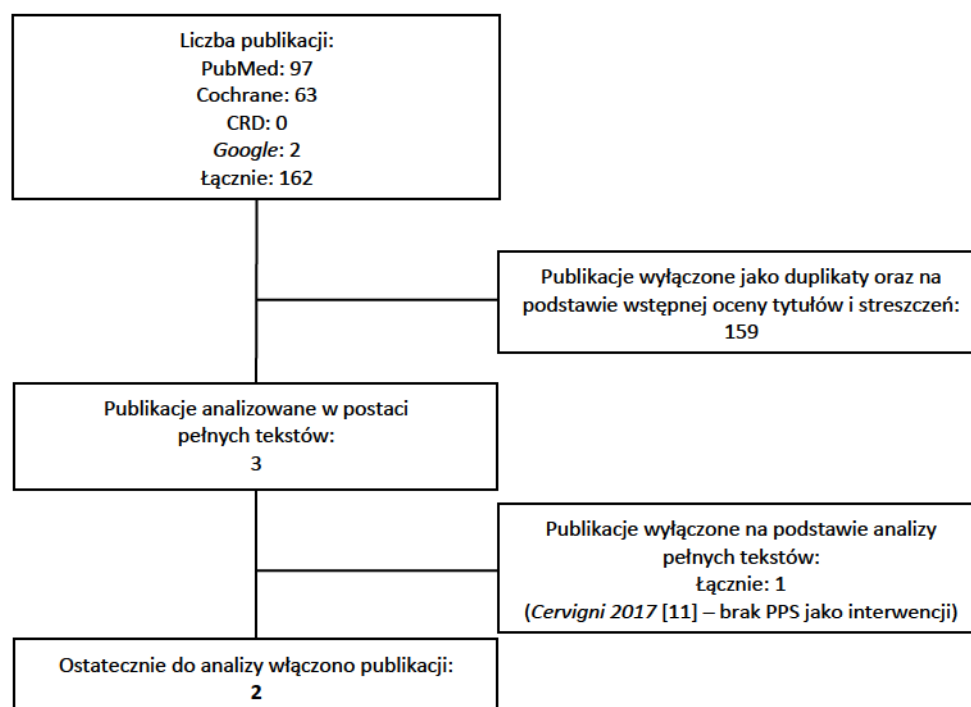
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej Google (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Interstitial Cystitis Bladder Pain Syndrome cost-effectiveness cost-utility QALY	2 (zweryfikowano 30 pierwszych wyników)

3.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono Diagram 1, który opisuje wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych na poszczególnych etapach przeglądu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne w leczeniu IC/BPS



3.2.4. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 22. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Analiza ekonomiczna		
Rodzaj publikacji	SMC 2019 [10]	NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]
	Streszczenie z oceny raportu oceny technologii medycznej złożonego w submisji w Szkocji.	Raport z oceny technologii medycznej złożonego w submisji w Anglii.
Wskazanie kliniczne	Analiza podstawowa: IC/BPS charakteryzujący się występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnera u osób dorosłych. Analiza dodatkowa: Chorzy, u których instylacją dopęcherzowa nie jest wskazana albo nie jest tolerowana.	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.
Interwencje /komparator	PPS / instylacją dopęcherzowa (Uracyl®); w ramach analizy dodatkowej, jako komparator uwzględniono BSC.	PPS / instylacją dopęcherzowa; w ramach analizy dodatkowej jako komparator uwzględniono BSC (chorzy, u których instylacją dopęcherzowa nie jest wskazana albo nie jest tolerowana).
Kraj Waluta	Szkocja £	Anglia £
Perspektywa	Perspektywa nie została sprecyzowana	NHS (ang. <i>National Health Service</i>)
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność	Analiza koszty-użyteczność
Horyzont	20 lat	20 lat
Dyskontowanie	Nie podano informacji o dyskontowaniu	Koszty oraz wyniki zdrowotne: 3,5% rocznie
Model	Model oparty na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES). Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA (<i>global response assessment</i>) po 6 miesiącach, a leczenie przerwano, jeśli nie uzyskano odpowiedzi przy zastosowaniu kolejnych terapii. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymują kolejne instylacje dopęcherzowe jako kolejną terapię (na czas trwania horyzontu czasowego).	Model oparty na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Uwzględniono cztery zdarzenia: odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, przerwanie leczenia, kolejne linie terapii, zgon. Odpowiedź ustalono na podstawie oceny GRA po 6 miesiącach. Przyjęto, że po przerwaniu terapii PPS albo instylacji dopęcherzowej pacjenci otrzymują kolejne linie leczenia, przy czym nie sprecyzowano ścieżki terapeutycznej (podano informację, że możliwe są instylacje dopęcherzowe jako kolejne terapie).

Analiza ekonomiczna	
Skuteczność i bezpieczeństwo	SMC 2019 [10]
PPS vs instylacją dopęcherzową	PPS vs instylacją dopęcherzową
- Wyniki analizy pośredniej (przez wspólny komparator placebo); - Uwzględniono wyniki meta-analizy w ocenie GRA; - PPS: w meta-analizie uwzględniono 4 badania RCT (vs placebo) – Sant 2003 [23], Parsons 1987 [17], Mulholland 1990 [18], Parsons 1993 [19]; - Wyniki meta-analizy (metoda Buchera); % pacjentów z odpowiedzią GRA; w 6. miesiącu: placebo = 15,8%; RR PPS vs placebo 2,09 (95% CI: 1,47-2,97) (GRA=33,1%), instylacja vs placebo 1,39 (95% CI: 0,89-2,17) (GRA=22%); - Przerwanie leczenia: w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997 [20]. - Przyjęto śmiertelność opartą na tablicach trwania życia w ogólnej populacji Szkoji.	- Wyniki analizy pośredniej (przez wspólny komparator placebo); - Uwzględniono wyniki meta-analizy w ocenie GRA; - PPS: w meta-analizie uwzględniono 4 badania RCT (vs placebo) – Sant 2003 [23], Parsons 1987 [17], Mulholland 1990 [18], Parsons 1993 [19]; - Wyniki meta-analizy (metoda Buchera); % pacjentów z odpowiedzią GRA; w 6. miesiącu: placebo = 15,8%; RR PPS vs placebo 2,09 (95% CI: 1,47-2,97) (GRA=33,1%), instylacja vs placebo 1,39 (95% CI: 0,89-2,17) (GRA=22%); - Przerwanie leczenia: w oparciu o wyniki z badania obserwacyjnego Hanno 1997 [20]. - Przyjęto śmiertelność opartą na tablicach trwania życia w ogólnej populacji Anglii.
Informacje szczegółowe i populacji	Kobiety w wieku 18 lat lub starsze.
Użyteczności	- Wyniki niepublikowanego badania: użyteczność w stanach – przed oceną odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie; z rozróżnieniem czy instylacja dopęcherzowa była przeprowadzona w ciągu ostatnich 6 miesięcy. - Uwzględniono zależność pomiędzy EQ-5D-5L i ICSI; uwzględniono zależność pomiędzy ICSI i GRA (jako głównym parametrem oceny skuteczności); - Narzędzie pomiaru EQ-5D-5L; - Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto na takim samym poziomie dla PPS i instylacji dopęcherzowej. - Nie podano wartości przyjętych użyteczności.
Koszty / zużyte zasoby	Uwzględniono koszty leków, koszty związane z instylacją (Cystistat[®], Hyacyst[®]), koszty zabiegów związanych z leczeniem, koszty późniejszego leczenia i koszty operacji (w analizie wrażliwości). Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (stratyfikacja zużycia zasobów według wyników wyrażonych w ICSI). Uwzględniono redukcję kosztu PPS wynikającą z PAS (Patient Access Scheme).



Analiza ekonomiczna		
	SMC 2019 [10]	NICE 2019 [12, 13, 14, 15, 16]
Wyniki analizy podstawowej	Wyniki z uwzględnieniem PAS: PPS jest terapią dominującą w porównaniu z instylacją dopecherzową (jest terapią tańszą i skuteczniejszą). PPS vs BSC = £24 082 / QALY.	Analiza wnioskodawcy (z uwzględnieniem PAS) [14, 16]: - PPS vs instylacja dopecherzowa = PPS jest terapią dominującą (PPS jest terapią tańszą i skuteczniejszą) - PPS vs BSC = £52 264 / QALY Analiza ERG (z uwzględnieniem PAS) [14, 16]: - PPS vs instylacja dopecherzowa = £14 418 / QALY - PPS vs BSC = £50 740 / QALY Nie podano szczegółowych wyników, tj. kosztów oraz QALY generowanych przez porównywane technologie medyczne. W jednym z opracowań podano wyniki dla instylacji: - wg submisji: £71 641 oraz 7,771 QALY; - wg ERG: £23 448 oraz 8,017 QALY [13]. Jednak nie jest pewne czy wyniki te są wynikami ostatecznymi (w ramach submisji przeprowadzono kilka rekalkulacji w zależności od modyfikowanych założeń).
Wyniki analizy wrażliwości	Instylacja dopecherzowa co 6 tygodni (w analizie podstawowej co 4 tygodnie) = £22 849/QALY. O 20% krótszy czas do przerwania zaszczepienia pęcherza, a następnie BSC = £82 717 QALY. W innych wariantach PPS był terapią dominującą.	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Nie podano wyników (wyniki zaczerpnięte).
Wnioski	PPS jest wskazany we wskazanym bardzo rzadkim, wobec czego SMC zaakceptował ograniczenia analizy ekonomicznej (analiza pośrednia, ekstrapolacja wyników na horyzont 20 lat).	Refundacja jest rekomendowana pod następującymi warunkami: • brak poprawy po zastosowaniu innych farmakoterapii doustnych; • PPS nie będzie stosowany w skojarzeniu z instylacją; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem instylacji nie zostało przerwane w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie; • PPS będzie stosowany w ramach opieki specjalistycznej; • wprowadzona zostanie umowa handlowa z wnioskodawcą (potencjalna umowa podziału ryzyka).

3.3. Przegląd użyteczności

3.3.1. Metodyka przeglądu użyteczności

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego;
- metodyka: brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności);
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

3.3.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

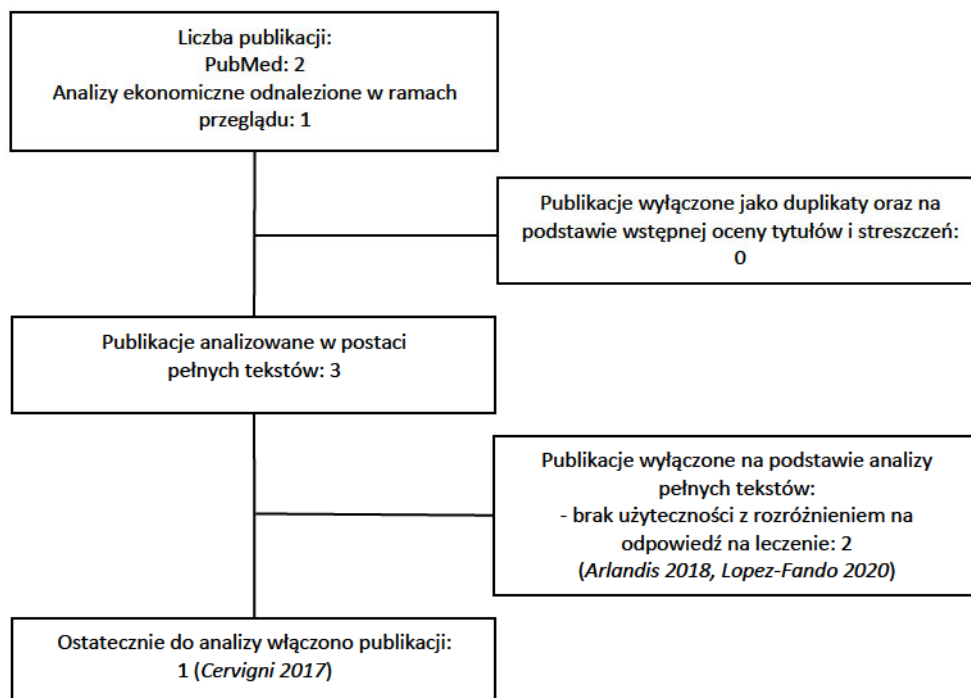
Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.02.2024 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Painful Bladder Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndrome"[Tiab] OR "Bladder Pain Syndromes"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Tiab] OR "Chronic Interstitial Cystitis"[Tiab]	4 273
#2	(utility[Tiab] OR utilities[Tiab] OR utility*[Tiab]) AND ("quality of well-being"[Tiab] OR QoL[Tiab] OR "standard gamble"[Tiab] OR "time trade-off"[Tiab] OR TTO[Tiab] OR "time tradeoff"[Tiab] OR hui[Tiab] OR hui1[Tiab] OR hui2[Tiab] OR hui3[Tiab] OR euroqol[Tiab] OR "euro qol"[Tiab] OR "eq5d"[Tiab] OR "eq 5d"[Tiab])	6 245
#3	#1 AND #2	2

3.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



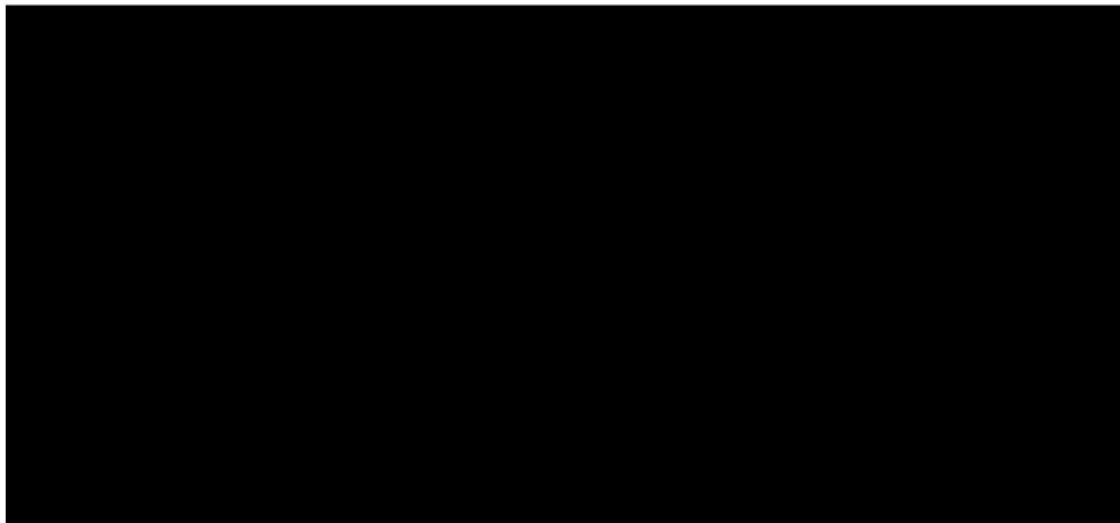
3.3.1. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 24. Publikacje opisujące użyteczności włączone do przeglądu

Cervigni 2017 [11]	
Rodzaj publikacji	Randomizowane badanie kliniczne, badanie III fazy
Wskazanie kliniczne	Rozpoznanie IC/BPS, zgodnie z kryteriami ESSIC, 1) niereagujące na nieinwazyjne leczenie pierwszego rzutu (np. leki doustne, takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, przeciwhistaminowe, cyklosporyna-A, PPS) lub 2) przy pierwszej obserwacji.
Populacja	Kobiety w wieku 18 lat lub starsze.
Interwencje /komparator	HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) / DMSO (Dimetylosulfotlenek)
Kraj	Włochy
Horyzont	1 rok
Użyteczności	- Dane gromadzone w ramach badania. - Narzędzie pomiaru: EQ-5D index - Użyteczność została zmierzona w momencie rozpoczęcia badania, po 3. miesiącu oraz po 6. miesiącu. - Wartości użyteczności (dla odpowiednio DMSO i HA/CS): wartość wyjściowa 0,26 i 0,25; w 3. miesiącu 0,66 i 0,64; w 6. miesiącu 0,58 i 0,65

3.4. Wyniki analizy regresji dla zależności pomiędzy użytecznością i wynikiem w skali ICSI

Tabela 25. Zależność pomiędzy użytecznością i wynikiem w skali ICSI – wyniki analizy regresji.



3.5. Informacje o umowach NFZ

Tabela 26. Informacja o kontraktach za 2024 rok w małopolskim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia

Rodzaj świadczenia	Nazwa produktu kontraktowanego	Średnia cena produktu
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	02.1640.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE UROLOGII	1,63
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	02.1600.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OKULISTYKI	1,63
Leczenie szpitalne	03.0000.441.02 - PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM	1,64

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 https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf, data dostępu 05.04.2024.
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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>, data dostępu 19.12.2024 r.
5. AOTMiT. KOMUNIKAT W SPRAWIE OBOWIĄZUJĄCEJ WYSOKOŚCI PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ. Dostęp <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>, data dostępu 19.12.2024 r.
6. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu). Dostęp https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 01.08.2024 r.
7. ██████████ Produkt leczniczy elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera - analiza problemu decyzyjnego. Kraków, grudzień 2024 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 śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera - analiza efektywności klinicznej. Kraków, grudzień 2024 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron®.
9. Projekt programu lekowego „LECZENIE ZESPOŁU BOLESNEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO/ ŚRÓDMIAŻSZOWEGO ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO Z GLOMERULACJAMI LUB ZMIANAMI HUNNERA, (ICD-10 N 30.1)”. Dokument niepublikowany, stanowiący załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron®. Stan na sierpień 2024 roku.
10. 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 05.04.2024 r.
11. 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.
12. 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 05.04.2024 r.
13. 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 05.04.2024 r.
14. 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 05.04.2024 r.

15. 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 05.04.2024 r.
16. 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 05.04.2024 r.
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 aG, 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. Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E., Forrest, J. B., Hu, P., Friedman, A. J. and Baseman, A. S. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol. 2015. 193(3):857-62.
23. Sant, G. R., Propert, K. J., Hanno, P. M., Burks, D., Culkin, D., Diokno, A. C., Hardy, C., Landis, J. R., Mayer, R., Madigan, R., Messing, E. M., Peters, K., Theoharides, T. C., Warren, J., Wein, A. J., Steers, W., Kusek, J. W. and Nyberg, L. M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2003. 170(3):810-5
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Załącznik nr 5a do ZARZĄDZENIA Nr 57/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 marca 2023 r. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, wraz z późniejszymi zmianami.
30. Załącznik nr 7 do ZARZĄDZENIA Nr 57/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 marca 2023 r. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, wraz z późniejszymi zmianami.
31. NFZ. Informator o umowach, Dostęp <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 09.02.2024 r.
32. 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. (2020) 119, 1314-1319.
33. 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: śródmiężowe 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 05.04.2024 r.
34. 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: śródmiężowe 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_docelowy.pdf, data dostępu 18.06.2020 r.
35. Ustawa z dnia 11.03.2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. 2004 Nr 54 poz. 535). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 1570, 1598, 1852.
 36. Załącznik nr 1 (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe) do zarządzenia nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
 37. Załącznik nr 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) Nr 2 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
 38. Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, wraz z późniejszymi zmianami.
 39. Chłosta P, Dobrogowski J, Mastalerz-Migas A, Radziszewski P, Rechberger T: Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmieższowym zapaleniem pęcherza w Polsce. Medical Guidelines Grudzień 2020; ISSN 2300-813X: 1-12.
 40. López-Fando L, Jiménez-Cidre MA, de Vicente JMG et al. Características del diario miccional y su evolución en pacientes con síndrome de dolor vesical. Arch. Esp. Urol. 2020; 73 (7): 624-633.
 41. [REDACTED] Produkt leczniczy elmiron® (polisiarczan pentożanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnera – analiza ekonomiczna. Kraków, wrzesień 2020 r. Dokument oryginalnie niepublikowany. Wersja bez informacji poufnych jest dostępna na stronie BIP AOTMiT: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7433-96-2021-zlc>, data dostępu: 01.08.2024 r.
 42. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Elmiron® (pentożanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.32.2021. Data ukończenia: 13 sierpnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/AWA/96_AW_4231_32_2021_Elmiron®_BIP_REOPT_R.pdf, data dostępu: 01.08.2024 r.
 43. GUS. Trwanie życia w 2022 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, data dostępu: 01.08.2024 r.
 44. Statystyki NFZ. Grypa JGP: L22 DUŻE OTWARTE ZABIEGI NA PĘCHERZU MOCZOWYM, W TYM PLASTYKA. Dane za 2022 rok. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=L22+DU%C5%BBE+OTWARTE+ZABIEGI+NA+P%C4%98CHERZU+MOCZOWYM%2C+W+TYM+PLASTYKA+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#, data dostępu: 21.10.2024 r.
 45. Statystyki NFZ. Grypa JGP: L21 KOMPLEKSOWE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO Z WYTWORZENIEM PRZETOKI. Dane za 2022 rok. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=L21+KOMPLEKSOWE+ZABIEGI+P%C4%98CHERZA+MOCZOWEGO+Z+WYTWORZENIEM+PRZETOKI+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#, data dostępu: 21.10.2024 r.
 46. Statystyki NFZ. Grypa JGP: A04 WSZCZEPIENIE/WYMIANA STYMULATORA RDZENIA KRĘGOWEGO LUB WYMIANA GENERATORA DO STYMULACJI STRUKTUR GŁĘBOKICH MÓZGU. Dane za 2023 rok https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=A04+WSZCZEPIENIE%2FWYMIANA+STYMULATORA+RDZENIA+KR%C4%98GOWEGO+LUB+WYMIANA+GENERATORA+DO+STYMULACJI+STRUKTUR+G%C5%81%C4%98BOKICH+M%C3%93ZGU+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=CrossSectionalAnalysis&search=true#, data dostępu 21.10.2024 r.
 47. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. Katalog produktów odrębnych.

5. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu	17
Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.	17
Tabela 3. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.....	18
Tabela 4. Produkt leczniczy elmiron® – koszt jednostkowy.	22
Tabela 5. Wizyta w poradni urologicznej – koszt jednostkowy.	23
Tabela 6. Wizyta w poradni okulistycznej – koszt jednostkowy.....	24
Tabela 7. Koszty świadczeń jednostkowych w ramach programu lekowego leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu.	25
Tabela 8. Dane wejściowe do analizy regresji – zależność pomiędzy użytecznością oraz wynikiem w skali ICSI	27
Tabela 9. Zestawienie parametrów modelu dla porównania PPS vs BSC	29
Tabela 10. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania PPS vs BSC	33
Tabela 11. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PPS vs BSC	34
Tabela 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC, w wariancie z RSS.....	37
Tabela 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania PPS vs BSC, w wariancie bez RSS.....	40
Tabela 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC.....	43
Tabela 15. Zestawienie parametrów modelu dla analizy konsekwencji kosztów dla PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych	46
Tabela 16. Wyniki analizy konsekwencji kosztów dla PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych	48
Tabela 17. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski	54
Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.).....	58
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.).....	58
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.)	58
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej <i>Google</i> (wyszukiwanie zakończone 13.02.2024 r.).....	59
Tabela 22. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	60
Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.02.2024 r.) 63	
Tabela 24. Publikacje opisujące użyteczności włączone do przeglądu	64
Tabela 25. Zależność pomiędzy użytecznością i wynikiem w skali ICSI – wyniki analizy regresji.....	65
Tabela 26. Informacja o kontraktach za 2024 rok w małopolskim oddziale Narodowego Funduszu Zdrowia	65

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	18
Wykres 2. Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu.	21
Wykres 3. Zależność pomiędzy ICSI oraz wartościami użyteczności.....	28
Wykres 4. Skumulowane QALY zdyskontowane w przeliczeniu na jednego chorego.	34
Wykres 5. Skumulowane koszty zdyskontowane w przeliczeniu na jednego chorego.....	34
Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS – diagram tornado .	35
Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS – diagram tornado	36
Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS – krzywa akceptowalności	44
Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY).....	44
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS – krzywa akceptowalności	45
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS - rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY).....	45
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne w leczeniu IC/BPS	59
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	64