

Insytut Arcana sp. z o. o.

Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel./Fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

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

Kraków, grudzień 2024



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Metodyka	13
1.1. Pytanie kliniczne	13
1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	13
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	28
4. Porównanie efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego	31
4.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań	31
4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej	31
4.3. Skuteczność kliniczna	34
4.4. Bezpieczeństwo	41
5. Porównanie efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu i neuromodulacji nerwów krzyżowych w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego – zestawienie danych	47
5.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych	53
6. Porównanie efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu i cystektomii w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego – zestawienie danych	55
6.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych	56
6.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu oraz cystektomii	61
7. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego	64
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	64
7.2. Skuteczność kliniczna	64
8. Efektywność praktyczna	69
8.1. Skuteczność praktyczna	69
8.2. Bezpieczeństwo	72
9. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego elmiron®	77
9.1. Cel	77
9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	77
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL elmiron®	77
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO-UMC i URPLWMIpB	79

10. Ograniczenia	82
11. Wnioski końcowe	83
12. Dyskusja.....	86
12.1. Wyszukiwanie.....	86
12.2. Wybór komparatora.....	87
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	87
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	88
13. Załącznik A - Metodyka	90
13.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	90
13.2. Metody identyfikacji badań.....	91
13.2.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	91
13.2.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	92
13.2.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	93
13.3. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	93
13.4. Ocena jakości danych	93
13.4.1. Wiarygodność wewnętrzna	93
13.4.2. Wiarygodność zewnętrzna	95
14. Załącznik B – Strategia wyszukiwania	99
14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji	99
14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora: neuromodulacja nerwów krzyżowych	101
14.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora: cystektomia.....	103
15. Załącznik C – Diagram wyszukiwania publikacji.....	105
15.1. Diagram wyszukiwania publikacji dla PPS	105
15.2. Diagram wyszukiwania publikacji dla SNM	106
15.3. Diagram wyszukiwania publikacji dla cystektomii	107
16. Załącznik D – Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	108
16.1. Charakterystyka badań klinicznych: badania porównujące PPS vs BSC (analiza główna)	108
16.2. Charakterystyka badań po stronie komparatora: neuromodulacja nerwów krzyżowych	115
16.3. Charakterystyka badań po stronie komparatora (cystektomia).....	117
16.4. Charakterystyka badań klinicznych: analiza wrażliwości.....	123
16.5. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej	130
16.6. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej	137
17. Załącznik E – Szczegółowy proces selekcji badań dla cystektomii.....	143
17.1. Proces selekcji publikacji dla zestawienia danych dotyczącego porównania PPS vs cystektomia	143
18. Załącznik F - Analiza wrażliwości.....	150
18.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	150
18.2. Skuteczność kliniczna	150
18.3. Bezpieczeństwo	158
19. Załącznik G - Dane dla neuromodulacji krzyżowej	162

19.1. Skuteczność kliniczna	162
19.2. Bezpieczeństwo	165
20. Załącznik H - Dane dla cystektomii	166
20.1. Skuteczność kliniczna	166
20.2. Bezpieczeństwo	169
21. Załącznik I - Wykresy przeprowadzonych metaanaliz	171
21.1. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza główna	171
21.2. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza wrażliwości	176
22. Załącznik J - Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	184
22.1. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)	184
22.2. Ocena badań w skali NICE	201
22.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	203
23. Piśmiennictwo	212
23.1. Metodyka, dyskusja	212
23.2. Przeglądy systematyczne	213
23.3. Badania porównujące PPS z BSC	213
23.4. Badania włączone po stronie komparatora: neuromodulacja krzyżowa	213
23.5. Badania włączone po stronie komparatora: cystektomia	213
23.6. Analiza wrażliwości	213
23.7. Dodatkowa analiza skuteczności	214
23.8. Efektywność praktyczna oraz poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	214
23.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego	214
24. Spis tabel	222
25. Spis wykresów	225

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE 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 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Grudzień 2024 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana



- Metodyka
- Opracowanie strategii wyszukiwania
- Przeszukiwanie baz danych
- Selekcja badań do analizy
- Ekstrakcja danych
- Analiza wyników
- Opublikowane przeglądy systematyczne
- Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
- Streszczenie i wnioski
- Dyskusja i ograniczenia
- Synteza jakościowa i ilościowa wyników



- Współtworzenie koncepcji merytorycznej
- Koordynator prac



- Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Norameda UAB*.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AMSTAR	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BPS	Zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. <i>bladder pain syndrome</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
bd	brak danych
DMSO	Dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethyl sulfoxide</i>)
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMDA	Elektromotoryczne podawanie leków (ang. <i>ElectroMotive Drug Administration</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FAERS	System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	Analiza FAS (ang. <i>full analysis set</i>)
FBC	Funkcjonalna pojemność pęcherza (ang. <i>functional bladder capacity</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRA	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>global response assessment</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. <i>interstitial cystitis</i>)
ICPI	<i>IC Problem Index</i> (wpływ objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego na pacjenta)
ICSI	<i>IC Symptom Index</i> (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
IS	Istotny statystycznie
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
MCC	Maksymalna pojemność cystometryczna (ang. <i>maximal cystometric capacity</i>)
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
MFR	Maksymalne natężenie przepływu (ang. <i>maximal flow rate</i>)
Mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIDDKD	Narodowy Instytut Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>)
NR	Nie raportowano
NS	Nieistotne statystycznie
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
oral	Podanie doustne (ang. <i>oral</i>)
PGI-I	Poprawa w ogólnej ocenie pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Improvement</i>)

PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PORIS	ogólna ocena pacjenta dot. poprawy objawów (ang. <i>Patient's Overall Rating of Improvement of Symptoms</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol analysis</i>)
PPS	polisiiarczan pentożanu sodu
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RU	Reszkowa objętość moczu (ang. <i>residual urine</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	Błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-12	Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>The Short Form 12</i>)
SNM	Neuromodulacja nerwów krzyżowych (ang. <i>sacral neuromodulation</i>)
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VV	Objętość moczu na mikcję (ang. <i>voided volume</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego *elmiron*[®] (substancja czynna: polisiarczan pentozanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*), neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u dorosłych pacjentów 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 kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Norameda UAB*.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy (przez Ovid): *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 12.07.2024 r.

Efektem systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie dziewięciu przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu: *Hwang 1997*, *Dimitrakov 2007*, *Giannatoni 2012*, *Santos 2018* oraz *Van Ophoven 2019*, *Imamura 2020*, *Di 2021*, *Grigoryan 2022* oraz *Widyadharma 2022*.

Wyniki wyszukiwania dla polisiarczanu pentozanu sodu

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*. W zidentyfikowanych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu względem placebo u osób dorosłych w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub wrzodami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących efektywność kliniczną PPS z wybranymi komparatorami przeprowadzono dodatkowe, oddzielne przeglądy dla komparatorów, uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia.

Wyniki wyszukiwania dla neuromodulacji nerwów krzyżowych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatora zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, typu *single-blind*, przeprowadzone w metodyce *cross-over*: *Peters 2007*. W badaniu *Peters 2007* pacjenci poddani zostali implantacji elektrod do stymulacji krzyżowej oraz do stymulacji nerwu sromowego.

Wyniki wyszukiwania dla cystektomii

W przypadku wyszukiwania dla leczenia chirurgicznego (cystektomia) nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną cystektomii. W procesie wyszukiwania zidentyfikowano natomiast 3 badania retrospektywne bez grupy kontrolnej: *Linn 1998*, *Kim 2014* oraz *Queissert 2022*, które zostały włączone do przeglądu.

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej

W ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej przedstawiono wyniki 4 badań retrospektywnych: *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009*. W uwzględnionych badaniach analizowano istotne aspekty związane z jakością życia chorych leczonych PPS.

Efektywność praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania długoterminowe, w których opisano wyniki leczenia polisiarczanem pentożanu sodu u dorosłych pacjentów z IC: *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*.

Dane uwzględnione w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentożanu sodu opracowaną przez FDA – *Lardieri 2021* oraz pracę *Proctor 2023*.

Wyniki analizy głównej

Porównawcza analiza efektywności klinicznej polisiarczanu pentożanu sodu względem BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) wykazano **statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej**, tj. PPS w porównaniu do BSC, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: **ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA** (ang. *Global Response Assessment*). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,56 (95% CI: 1,38; 4,74).

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że u pacjentów leczonych PPS uzyskano znamienne statystycznie poprawę względem pacjentów leczonych BSC w zakresie:

- **Ogólnej poprawy w ocenie badacza** (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia wyniósł 3,15 (95% CI: 1,67; 5,93);
- **Oceny poprawy bólu przez pacjenta**: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wyniósł 2,63 (95% CI: 1,45; 4,77);
- **Skali może natężenia bólu** (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia wynosi 1,98 (95% CI: 1,19; 3,28);
- **Oceny poprawy w zakresie parcia na mocz przez pacjenta**: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia w zakresie na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,12 (95% CI: 1,13; 3,97);
- **Wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$** : obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ 3 miesiącach leczenia wynosi 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39).

Natomiast dla punktu końcowego uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie parcia na mocz w ocenie pacjenta na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (PPS vs BSC).

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o 9,8 cm³, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o 7,6 cm³. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm³ w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm³. Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia (-0,8 vs -0,5).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o 20,4 cm³, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o 2,1 cm³. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm³ w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm³. Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do oceny tego punktu końcowego. Natomiast w przypadku poprawy stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych w ramach bezpieczeństwa punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,64 [95% CI: 0,30; 1,40]), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,56 [95% CI: 0,16; 1,97]);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,56 [95% CI: 0,25; 1,28]);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ból głowy, nudności, niestrawność, zwiększona potliwość, poważne wahania nastroju, myśli samobójcze, biegunka, poważna biegunka, silny ból stawów, wysypka skórna na rękach, świąd, wymioty, niedrożność jelit, żółtaczkę, próba samobójcza, podekscytowanie, ruchy gałek ocznych, bezsenność, wysypka, powiększenie znamion, zwiększenie nokturii, pogorszenie odczuwania bólu, brak menstruacji, nagła potrzeba po dawce leku, świąd pochwy, drożdżycę pochwy, suchość błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, łzawienie oczu).

Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa polisiiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC) świadczy o **bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności** produktu leczniczego elmiron®.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu względem neuromodulacji nerwów krzyżowych w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego – zestawienie danych

Ze względu na istnienie heterogeniczności odstąpiono od wnioskowania porównawczego. W obu porównywanych grupach zastosowane leczenie związane było z istotną poprawą w zakresie zwiększenia objętości mikcji. Zastosowanie obu interwencji związane było z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, jednakże ich charakter jest odmienny ze względu na fakt, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie inwazyjne). Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa obu technologii nie została przeprowadzona, biorąc pod uwagę, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie inwazyjne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej polisiiarczanu pentozanu sodu względem cystektomii w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego – zestawienie danych

Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność badań odstąpiono od wnioskowania porównawczego. Wyniki włączonych badań, wskazują, iż zarówno polisiiarczanu pentozanu sodu, jak również cystektomia stanowią skuteczną opcję terapeutyczną we wnioskowanej populacji. W badaniach dla obu interwencji zareportowano istotną poprawę w zakresie zmniejszenia liczby mikcji na dzień, zmniejszania częstości nokturii oraz zwiększenia objętości moczu na mikcję. Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa obu technologii nie została przeprowadzona, biorąc pod uwagę, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie chirurgiczne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter. Jednakże, na podstawie zgromadzonych danych można stwierdzić, iż leczenie chirurgiczne niesie za sobą ryzyko wystąpienia

ciężkich powikłań (w tym tych wymagających wydłużenia czasu hospitalizacji, konieczności reoperacji), czego nie doświadczają chorzy stosujący PPS.

Dodatkowa ocena efektywności klinicznej

W uwzględnionym w ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej badaniu *Sand 2008* wykazano istotne statystycznie zwiększenie satysfakcji z leczenia przy zastosowaniu polisiarczanu pentożanu sodu w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja objawów w skali ICSI) względem pacjentów, u których nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Odnotowano znamienne statystycznie dodatnią korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie w skali ICSI a satysfakcją z zastosowanego leczenia. Należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie oraz satysfakcja pacjenta z zastosowanego leczenia ma istotne znaczenie kliniczne w postępowaniu z pacjentami z IC.

W populacji pacjentów z IC zaburzenia seksualne występują w nasileniu od umiarkowanego do ciężkich, mają one znaczący wpływ na jakość życia. Autorzy pracy *Nickel 2008a* wykazali, iż zmniejszenie nasilenia objawów w skali ICSI podczas stosowania PPS wiązało się z poprawą raportowanych przez pacjentów wyników funkcjonowania seksualnego.

W publikacji *Nickel 2008b* wykazano, że rozpoczęcie leczenia PPS w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zdiagnozowania IC może być związane z uzyskaniem większej poprawy objawów w skali ICSI u pacjenta oraz z uzyskaniem większej poprawy odnośnie do niepokojących go objawów (ICPI). Natomiast autorzy badania *Nickel 2009* wskazali, że redukcja objawów związanych z IC podczas stosowania PPS może być związana z raportowaną przez pacjentów poprawą w ocenie snu oraz jakości życia.

Efektywność praktyczna

W ramach oceny efektywności praktycznej analizie poddano wyniki badań *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*. Celem badania *Hanno 1997* była długoterminowa, obejmująca około 10 lat, ocena skuteczności polisiarczanu pentożanu sodu w populacji pacjentów z IC. Badanie *Hanno 1997* przedstawia ocenę 2809 pacjentów stosujących produkt leczniczy elmiron®. Na podstawie danych z badania *Hanno 1997* wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentożanu sodu jest związane z uzyskaniem poprawy w zakresie typowych objawów IC: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. Niektóre objawy ulegały poprawie w ciągu pierwszych 5 miesięcy stosowania PPS, jednak większość objawów dalej wykazywała poprawę zarówno w zakresie stopnia nasilenia, jak również w zakresie odsetka osób pozytywnie reagujących na leczenie w ciągu 1-2 lat. Natomiast w populacjach pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie polisiarczanem pentożanu sodu >90 miesięcy nie odnotowano dalszej poprawy, jak również pogorszenia wartości objawów.

W publikacji *Jepsen 1998* zaprezentowano długoterminowe wyniki skuteczności terapii PPS stosowanej przez 97 pacjentów. Pacjenci przyjmowali polisiarczan pentożanu sodu do 116 miesięcy. Na podstawie długoterminowej oceny wykazano, iż ok. 6,2%-18,7% pacjentów z IC uzyskało korzyści ze stosowania polisiarczanu pentożanu sodu. Nie odnotowano korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami ocenianymi na wejściu do badania a czasem trwania leczenia z zastosowaniem polisiarczanu pentożanu sodu, z wyjątkiem słabej korelacji ($p=0,0439$) pomiędzy czasem trwania badania a odczuwaniem stałego bólu.

W badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła $<4\%$. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, biegunka, nudności, ból głowy oraz wysypka. W badaniu *Hanno 1997* najwyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie odnotowano w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy elmiron® jest lekiem o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa. W Charakterystyce Produktu Leczniczego elmiron® nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych, co oznacza, że raportowane dolegliwości pojawiały się rzadziej niż u 1/10 leczonych. Na stronie FDA zarejestrowano zaburzenia widzenia po stosowaniu leku elmiron®. FDA rekomenduje potrzebę podjęcia działań monitorujących w tym zakresie. W opracowanym przez FDA badaniu *Lardieri 2021*, na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiarczanu pentożanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki. Również w publikacji *Proctor 2023*, na podstawie analizy dostępnej literatury, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy występowaniem makulopatii barwnikowej u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego stosujących długotrwale polisiarczan pentożanu sodu.

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu. Jednakże w większości przypadków pacjenci doświadczający makulopatii stosowali polisiarczan pentozanu długotrwale w dawkach przekraczających zalecaną. Powołano się na wyniki badania retrospektywnego, w którym mediana długości ekspozycji na polisiarczan pentozanu u pacjentów z makulopatią barwnikową wynosiła 18,3 lat, w zakresie 3,0–21,9 lat.

Z kolei, na stronach EMA, WHO-UMC oraz URPLWmiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wnioski

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) jest rzadką chorobą, w większości występującą u kobiet. Należy jednocześnie zaznaczyć, że liczebność populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, wynosząca 732 pacjentów, spełnia definicję choroby ultraradkiej [6]. Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napełnianiem pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia). Objawy IC wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, vitalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci doświadczający śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego cechują się również niższą produktywnością, co przypisuje się objawom choroby.

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie tej przypadłości. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i ich negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów. Obecnie stosowane opcje terapeutyczne obejmują farmakoterapię doustną, którą należy rozważyć na początkowych etapach leczenia; w następnych liniach leczenia zalecane jest leczenie dopęcherzowe, a w przypadkach najbardziej opornych postaci choroby – leczenie chirurgiczne. Ponadto, do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są amitryptylina oraz hydroksyzyna. Zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC miałyby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Produkt leczniczy elmiron® został zarejestrowany w Unii Europejskiej, Wielkiej Brytanii oraz Szwajcarii do leczenia IC. W badaniach klinicznych PPS wykazał znaczną redukcję objawów związanych z IC (ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość i nokturia). PPS posiada korzystny profil bezpieczeństwa; zarówno rodzaj, jak i ilość zdarzeń niepożądanych są porównywalne z tymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących BSC. Produkt leczniczy elmiron® jest zatem skuteczną i bezpieczną formą farmakoterapii doustnej oraz jedyną farmakoterapią doustną zalecaną w Polsce posiadającą zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC.

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce aktualnie brak jest jakiegokolwiek usystematyzowanej opieki nad pacjentami ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC). Eksperti podkreślają, że u większości pacjentów z BPS bez obecności IC, skuteczna może być terapia przeciwbólowa (np. w ramach drabiny analgetycznej i korzystania z poradni leczenia bólu), jednak w przypadku chorych na IC terapia przeciwbólowa może być niewystarczająca. Dodatkowo, aktualnie w Polsce terapie dla chorych na IC nie są refundowane z wyjątkiem leczenia zabiegowego (hydrodystensja i elektrokoagulacja), co sprawia, że większość pacjentów nie jest adekwatnie leczona. Według ekspertów, zapewnienie bezpłatnego dostępu do terapii z zastosowaniem PPS (jako terapii, której skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w licznych badaniach klinicznych), należy uznać, za podstawę wdrożenia skutecznego algorytmu leczenia

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu elmiron® umożliwi dostęp pacjentów z IC do skutecznej oraz bezpiecznej terapii. Objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

1. METODYKA

1.1. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego elmiron® (substancja czynna: polisiarczan pentozanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*), neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u dorosłych pacjentów 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.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Noramed UAB.

1.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego 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	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> - Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. <i>best supportive care</i>, BSC). <u>Komparatory dodatkowe:</u> - Neuromodulacja nerwów krzyżowych; - Cystektomia.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność kliniczna: - Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>); - Ogólna poprawa w ocenie badacza; - Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu; - Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz; - Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia); - Średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu; - Kwestionariusz ICSI, ICPI oraz skala Wisconsin; - Jakość życia; Bezpieczeństwo:	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; - Zdarzenia niepożądane ogółem; - Poszczególne zdarzenia niepożądane; - Parametry laboratoryjne.	
Typ badań	- Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) - Opublikowane przeglądy systematyczne w ramach przeglądu badań wtórnych - W ramach analiz dodatkowych (efektywność praktyczna, analizy dodatkowe) uwzględniane będą badania retrospektywne oraz badania prospektywne[^]	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	- Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej - Publikacje w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*Inna nazwa spotykana w literaturze, to wrzody Hunnera; [^]W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej dla polisiarczanu pentozanu sodu uwzględnione zostaną badania trwające powyżej 6 miesięcy, dotarczające istotnych informacji na temat jakości życia, problemów ze snem, funkcjonowaniem seksualnym, uwzględniające minimum 100 pacjentów. W ramach analizy efektywności praktycznej dla polisiarczanu pentozanu sodu uwzględnione zostaną badania długoterminowe trwające co najmniej 6 miesięcy, uwzględniające minimum 90 pacjentów

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną:

- profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL elmiron®;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, MHRA, WHO-UMC.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną PPS z dodatkowymi komparatorami (neuromodulacja nerwów krzyżowych oraz cystektomia).

Zatem, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [2] przeprowadzono dwa oddzielnie przeglądy systematyczne celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Kryteria włączenia do dodatkowych przeglądów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora dodatkowego (zgodnie z PICOS) – neuromodulacja nerwów krzyżowych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy na śródmięzowe zapalenie pęcherza moczowego 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	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Neuromodulacja nerwów krzyżowych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator/y	Jakiegokolwiek/brak	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	Skuteczność kliniczna: - Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>); - Ogólna poprawa w ocenie badacza; - Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu; - Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz; - Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia); - Średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu; - Kwestionariusz ICSI, ICPI oraz skala Wisconsin; - Jakość życia; Bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (w tym badania retrospektywne)
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Język	Angielski, polski	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*W przypadku nieodnalezienia badań RCT spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o włączeniu badań niższej wiarygodności (prospektywne lub retrospektywne badania bez grupy kontrolnej). Uwzględniono jedynie próby kliniczne, w których wielkość populacji chorych włączonych do badania wynosiła co najmniej 20 pacjentów.

Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora dodatkowego (zgodnie z PICOS) – cystektomia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy na śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego 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	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Cystektomia	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator/y	Jakikolwiek/brak	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	Skuteczność kliniczna: - Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>); - Ogólna poprawa w ocenie badacza; - Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu; - Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz; - Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- Średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu; - Kwestionariusz ICSI, ICPI oraz skala Wisconsin; - Jakość życia; Bezpieczeństwo	
Typ badań	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia (w tym badania retrospektywne)
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Język	Angielski, polski	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*W przypadku nieodnalezienia badań RCT spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o włączeniu badań niższej wiarygodności (prospektywne lub retrospektywne badania bez grupy kontrolnej). Uwzględniono jedynie próby kliniczne, w których wielkość populacji chorych włączonych do badania wynosiła co najmniej 20 pacjentów.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych z wykorzystaniem platformy Ovid:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- MEDLINE,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 12.07.2024 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [2] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa polisiiarczanu pentożanu sodu.

Zidentyfikowano **9 przeglądów systematycznych** oceniających efektywność kliniczną polisiiarczanu pentożanu sodu zgodnie z PICO: Hwang 1997 [21], Dimitrakov 2007 [22], Giannatoni 2012 [23], Santos 2018 [24], Van Ophoven 2019 [25], Imamura 2020 [26], Di 2021 [27], Grigoryan 2022 [28] oraz Widyadharma 2022 [29].

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 4. Podsumowanie metodyki oraz wyniki przeglądów systematycznych (Hwang 1997 [21], Dimitrakov 2007 [22], Giannatoni 2012 [23], Santos 2018 [24], Van Ophoven 2019 [25], Imamura 2020 [26], Di 2021 [27], Grigoryan 2022 [28] oraz Widyadharma 2022 [29])

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																		
Hwang 1997 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: ocena efektywności polisiiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z BSC w leczeniu IC Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: bazy danych MEDLINE, Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Medline – od stycznia 1966 r. do czerwca 1994 r., Excerpta Medica: od stycznia 1988 r. do czerwca 1994 r., IPA: od stycznia 1973 r. do czerwca 1994 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: dorośli pacjenci wykazujący jeden lub więcej z symptomów śródmięższowego zapalenia pęcherza moczowego (ból, parcie na mocz, częstotliwość, nokturia) przez co najmniej 12 miesięcy, bez negatywnych wyników badania moczu i cytologii Interwencja: PPS w dawce dziennej min. 300 mg podawany doustnie i przez co najmniej 8 tygodni Komparatory: BSC Metodyka: prospektywne, randomizowane, kontrolowane placebo badania porównawcze w języku angielskim Punkty końcowe: ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość, nokturia	Włączone badania: 4 prospektywne badania kliniczne (Parsons i Mulholland 1987, Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993) Wyniki: analizę punktu końcowego: ocena bólu przeprowadzono w oparciu o wszystkie 4 badania (n=398). <table><tr><th colspan="6">Ból</th></tr><tr><th>Badanie</th><th>N</th><th>Osoby reagujące na leczenie</th><th>Brak odpowiedzi na leczenie</th><th>Ogółem</th><th>Różnica %, (95% CI)</th></tr><tr><td rowspan="3">Parsons 1993</td><td>PPS</td><td>24*</td><td>50*</td><td>74</td><td rowspan="3">20,2 (4,8; 35,8); NNT=5</td></tr><tr><td>BSC</td><td>12*</td><td>62*</td><td>74</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>41</td><td>107</td><td>148</td></tr><tr><td rowspan="3">Holm-Bentzen 1987</td><td>PPS</td><td>22</td><td>30</td><td>52</td><td rowspan="3">8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12</td></tr><tr><td>BSC</td><td>18</td><td>35</td><td>53</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>40</td><td>65</td><td>105</td></tr><tr><td rowspan="3">Parsons, Mulholland 1987</td><td>PPS</td><td>12</td><td>15</td><td>27</td><td rowspan="3">29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4</td></tr><tr><td>BSC</td><td>3</td><td>17</td><td>20</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>15</td><td>32</td><td>47</td></tr><tr><td rowspan="3">Mulholland 1990</td><td>PPS</td><td>14</td><td>37</td><td>51</td><td rowspan="3">12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8</td></tr><tr><td>BSC</td><td>7</td><td>40</td><td>47</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>21</td><td>77</td><td>98</td></tr><tr><td rowspan="3">Razem</td><td>PPS</td><td>76</td><td>128</td><td>204</td><td rowspan="3">16,6 (8,0; 25,2); NNT=7</td></tr><tr><td>BSC</td><td>41</td><td>153</td><td>194</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>117</td><td>281</td><td>398</td></tr></table>	Ból						Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)	Parsons 1993	PPS	24*	50*	74	20,2 (4,8; 35,8); NNT=5	BSC	12*	62*	74	Ogółem	41	107	148	Holm-Bentzen 1987	PPS	22	30	52	8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12	BSC	18	35	53	Ogółem	40	65	105	Parsons, Mulholland 1987	PPS	12	15	27	29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4	BSC	3	17	20	Ogółem	15	32	47	Mulholland 1990	PPS	14	37	51	12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8	BSC	7	40	47	Ogółem	21	77	98	Razem	PPS	76	128	204	16,6 (8,0; 25,2); NNT=7	BSC	41	153	194	Ogółem	117	281	398
			Ból																																																																																		
			Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)																																																																													
			Parsons 1993	PPS	24*	50*	74	20,2 (4,8; 35,8); NNT=5																																																																													
				BSC	12*	62*	74																																																																														
				Ogółem	41	107	148																																																																														
			Holm-Bentzen 1987	PPS	22	30	52	8,3 (-15,8; 32,5); NNT=12																																																																													
				BSC	18	35	53																																																																														
				Ogółem	40	65	105																																																																														
			Parsons, Mulholland 1987	PPS	12	15	27	29,4 (-2,5; 61,4); NNT=4																																																																													
BSC	3	17		20																																																																																	
Ogółem	15	32		47																																																																																	
Mulholland 1990	PPS	14	37	51	12,5 (-7,0; 32,1); NNT=8																																																																																
	BSC	7	40	47																																																																																	
	Ogółem	21	77	98																																																																																	
Razem	PPS	76	128	204	16,6 (8,0; 25,2); NNT=7																																																																																
	BSC	41	153	194																																																																																	
	Ogółem	117	281	398																																																																																	
Analizę punktu końcowego: ocena parcia na mocz przeprowadzono na podstawie danych z 3 badań (n=306).																																																																																					
<table><tr><th colspan="6">Parcie na pęcherz moczowy</th></tr><tr><th>Badanie</th><th>N</th><th>Osoby reagujące na leczenie</th><th>Brak odpowiedzi na leczenie</th><th>Ogółem</th><th>Różnica %, (95% CI)</th></tr><tr><td rowspan="3">Parsons1993</td><td>PPS</td><td>22</td><td>52</td><td>74</td><td rowspan="3">12,1 (-3,0; 27); NNT=9</td></tr><tr><td>BSC</td><td>13</td><td>61</td><td>74</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>35</td><td>113</td><td>148</td></tr><tr><td rowspan="3">Parsons, Mulholland 1987</td><td>PPS</td><td>12</td><td>20</td><td>32</td><td rowspan="3">19,6 (-8,0, 47); NNT=6</td></tr><tr><td>BSC</td><td>5</td><td>23</td><td>28</td></tr><tr><td>Ogółem</td><td>17</td><td>43</td><td>60</td></tr><tr><td></td><td>PPS</td><td>11</td><td>40</td><td>51</td><td></td></tr></table>						Parcie na pęcherz moczowy						Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)	Parsons1993	PPS	22	52	74	12,1 (-3,0; 27); NNT=9	BSC	13	61	74	Ogółem	35	113	148	Parsons, Mulholland 1987	PPS	12	20	32	19,6 (-8,0, 47); NNT=6	BSC	5	23	28	Ogółem	17	43	60		PPS	11	40	51																																			
Parcie na pęcherz moczowy																																																																																					
Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)																																																																																
Parsons1993	PPS	22	52	74	12,1 (-3,0; 27); NNT=9																																																																																
	BSC	13	61	74																																																																																	
	Ogółem	35	113	148																																																																																	
Parsons, Mulholland 1987	PPS	12	20	32	19,6 (-8,0, 47); NNT=6																																																																																
	BSC	5	23	28																																																																																	
	Ogółem	17	43	60																																																																																	
	PPS	11	40	51																																																																																	



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
			Mulholland 1990	BSC	5	42	47	10,9
				Ogółem	16	82	98	(-7,0; 29); NNT=10
			Razem	PPS	45	112	157	12,9
				BSC	23	126	149	(1,0; 25); NNT=8
				Ogółem	68	238	306	
			Analizę punktu końcowego: częstotliwość oddawania moczu przeprowadzono na podstawie danych z 2 badań (n=160).					
			Częstotliwość oddawania moczu					
			Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)
			Holm-Bentzen 1987	PPS	23	11	34	12,8
				BSC	17	14	31	(-19; 44); NNT=8
				Ogółem	40	25	65	
			Parsons, Mulholland 1987	PPS	20	29	49	19,1
				BSC	10	36	46	(-2; 40); NNT=6
				Ogółem	30	65	95	
			Razem	PPS	43	40	83	16,7
				Placebo	27	50	77	(2,3; 31,1); NNT=6
				Ogółem	70	90	160	
			Analizę punktu końcowego: nokturia przeprowadzono na podstawie danych z 1 badania (n=106).					
			Nokturia					
			Badanie	N	Osoby reagujące na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie	Ogółem	Różnica %, (95% CI)
			Holm-Bentzen 1987	PPS	25	27	52	-1,0
				BSC	26	27	53	(-19,8; 21,8)
				Ogółem	51	54	106	
Dimitrakov 2007 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: oszacowanie efektywności farmakoterapii w leczeniu IC/BPS, określenie efektu wielkości z badań RCT i rozpoczęcie informowania o konsensusie klinicznym co do skuteczności terapii IC/BPS	Populacja: dorośli pacjenci z IC/BPS Interwencja: PPS podawany doustnie Komparatory: BSC, aktywna kontrola Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepienie,	Wartości P testów homogeniczności nie były istotne statystycznie. Średnie oceny jakości dla badań wynosiły między 48,1% a 65,6%. Zgodność ocen w badaniach wyniosła 0,96. Wnioski: PPS wykazuje większą niż placebo skuteczność w odniesieniu do bólu, parcia na mocz i częstotliwość oddawania moczu, nie ma natomiast istotnie różniącego się wpływu na nokturie w przebiegu IC.					
			Włączone badania: w odniesieniu do PPS: 6 badań (5 prowadzonych metodą grup równoległych: Holm-Bentzen 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993 Sant 2003, Sairanen 2005 oraz 1 prowadzone metodą próby krzyżowej: Parsons, Mulholland 1987) obejmujących łącznie 633 pacjentów. Wyniki zamieszczono w poniższych tabelach.					
			Badanie, N	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla punktów końcowych				
				Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na mocz	Częstotliwość	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
	Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: bazy danych PubMed, EMBASE, CINAHL, Healthstar, Current Contents, Web of Science, PsychInfo, Science Citation Indexes, Cochrane Collaboration Reviews Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1966 do 2007 roku; PubMed (1966-2007), EMBASE (1988-2007), CINAHL (1982-2007), Healthstar (1975- 2000), Current Contents (2000-2007), Web of Science (1980-2007), PsychInfo (1967-2007), Science Citation Indexes (1996-2007), Cochrane Collaboration Reviews (1993-2007) Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	kontrolowane placebo badania kliniczne prowadzone metodą grup równoległych lub metodą próby krzyżowej (cross-over) Punkty końcowe: wskaźnik objawów, ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu	Holm-Bentzen 1987, N=115	-	Raportowany jako nieefektywny	Raportowany jako nieefektywny	-														
			Parsons, Mulholland 1987, N=75	-	-0,74 (-1,3; -0,14)	-0,62 (-1,14; -0,10)	-0,51 (-1,06; 0,03)														
			Mulholland 1990, N=110	-	-0,15 (-0,53 ; 0,22)	Raportowany jako nieefektywny	-														
			Parsons 1993, N=148	-	Raportowany jako efektywny	Raportowany jako efektywny	-														
			Sant 2003, N=121	-0,26 (-0,77; 0,25)	-0,11 (-0,62 ; 0,40)	0,06 (-0,45 ; 0,56)	0,06 (-0,45 ; 0,57)														
			Sairanen 2005, N=64	-0,89 (-1,50; -0,28)	-0,49 (-1,01; 0,04)	-	-0,27 (-0,85; 0,31)														
			<table><tr><th>Badanie</th><th>Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego</th></tr><tr><td>Holm-Bentzen 1987</td><td>1,25 (0,76; 2,04)</td></tr><tr><td>Mulholland 1990</td><td>1,84 (0,81; 4,17)</td></tr><tr><td>Parsons, Mulholland 1987</td><td>2,67 (1,20; 5,91)</td></tr><tr><td>Parsons 1993</td><td>2,15 (1,21; 3,82)</td></tr><tr><td>Sant 2003</td><td>1,91 (1,00; 3,64)</td></tr><tr><td>Razem</td><td>1,78 (1,34; 2,35)</td></tr></table>					Badanie	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego	Holm-Bentzen 1987	1,25 (0,76; 2,04)	Mulholland 1990	1,84 (0,81; 4,17)	Parsons, Mulholland 1987	2,67 (1,20; 5,91)	Parsons 1993	2,15 (1,21; 3,82)	Sant 2003	1,91 (1,00; 3,64)	Razem	1,78 (1,34; 2,35)
			Badanie	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla ryzyka względnego																	
			Holm-Bentzen 1987	1,25 (0,76; 2,04)																	
			Mulholland 1990	1,84 (0,81; 4,17)																	
Parsons, Mulholland 1987	2,67 (1,20; 5,91)																				
Parsons 1993	2,15 (1,21; 3,82)																				
Sant 2003	1,91 (1,00; 3,64)																				
Razem	1,78 (1,34; 2,35)																				
Wnioski: na podstawie modelu efektów losowych, estymowany efekt terapii PPS sugeruje wystąpienie korzyści, z ryzykiem względnym 1,78 wystąpienia poprawy w badanych objawach (95% przedział ufności, 1,34-2,35). Nie wykazano heterogeniczności wyników (p=0,47). Polisiarczan pentożanu sodu przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS.																					
Włączone badania: 11 badań klinicznych odnoszących się do PPS podawanego drogą doustną (5 randomizowanych: Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Nickel 2005, Van Ophoven 2005 i 6 nierandomizowanych: Hanno 1997, Jepsen 1998, Nickel 2008, Sand 2008, Chuang 2009, Al-Zahrani, Gajewski 2011)																					
Wyniki: W przypadku badań randomizowanych podawano standaryzowane średnie różnice w zakresie punktów końcowych dla efektów terapii PPS w porównaniu z komparatorami.																					
Giannatoni 2012 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: określenie efektu wielkości z badań RCT w celu osiągnięcia porozumienia co do skuteczności różnych metod leczenia IC/BPS Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: baza danych MEDLINE wraz z referencjami znalezionych w niej publikacji Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1990 r. do września 2010 r.	Populacja: pacjenci ze stwierdzonymi IC/BPS Interwencja: PPS podawany doustnie Komparatory: BSC lub różne dawki PPS, lub PPS z hydroksyzyną/heparyną, lub hydroksyzyna Metodyka: randomizowane i nierandomizowane badania kontrolne w języku angielskim Punkty końcowe: w badaniach randomizowanych ocenie	Badanie	Komparator	Standaryzowane średnie różnice (95% CI) dla punktów końcowych																
					Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na pęcherz	Częstotliwość													
			Mulholland 1990, N=110	BSC	-	-0,15 (-0,53; 0,22)	Raportowany jako	-													



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
	Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	poddawano wskaźnik objawów ICSI, ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, zaś w przypadku badań nierandomizowanych analizowano ogólną syntezę wyników					nieefektywny	
			Parsons 1993, N=148	BSC	-	Raportowany jako efektywny	Raportowany jako efektywny	-
			Sant 2003, N=121	Hydroksyzyna/PPS/BSC/hydroksyzyna wraz z PPS	-0,26 (-0,77; 0,25)	-0,11 (-0,62; 0,40)	0,06 (-0,45; 0,56)	0,06 (-0,45; 0,57)
			Nickel 2005, N=380	PPS 300 mg vs 600 mg vs 900 mg	-	-	-	-
			Van Ophoven 2005, N=58	PPS wraz z heparyną vs wyłącznie PPS	-	-4,4 (-5,5; -3,3)	0,22 (-0,38; 0,84)	-2,72 (-3,56; -1,88)
			Dla badań nierandomizowanych przedstawiono ogólną syntezę wyników w zakresie rozważanych punktów końcowych.					
Badanie	Synteza wyników dla punktów końcowych							
	Wskaźnik objawów	Ból	Parcie na pęcherz	Częstotliwość				
Hanno 1997, N=2809	Niestandaryzowany kwestionariusz	VAS (1=najlepszy, 10=najgorszy): 6,9-4,6; 50% pozytywnych odpowiedzi między 0 a 5 miesiącem	VAS (1=najlepszy, 3=najgorszy): 2,3-1,6 (dla leczenia trwającego 11 miesięcy); 47% pozytywnych odpowiedzi między 0 a 5 miesiącem	Częstotliwość oddawania moczu (dla leczenia trwającego do 17 miesięcy): 14,2-12,4 / dziennie – u pacjentów oddających mocz od 8 do 24 razy dziennie; u pacjentów oddających mocz częściej zaobserwowano podobny trend				
Jepsen 1998, N=97	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności	ICDB: brak istotności				
Nickel 2008, N=128	ICSI i ICPI: istotna poprawa we wczesnej fazie terapii	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano				



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
			Sand 2008, N=128	ICSI: co najmniej 30% zmniejszenie w grupie 49 pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź (42%; p<0,0001)	Nie raportowa	Nie raportowano	Nie raportowano
			Chuang 2009, N=24	ICSI: statystycznie istotna poprawa	Statystycznie istotne zmniejszenie bólu	Statystycznie istotne zmniejszenie parcia na pęcherz	Statystycznie istotne zmniejszenie częstotliwości oddawania moczu
			Al-Zahrani, Gajewski 2011, N=271	GRA: 50% poprawa u 147 pacjentów; w grupie pacjentów przyjmujących PPS dłużej niż 12 miesięcy poprawa była większa, lecz wynik nieistotny statystycznie (p=0,09)	Brak istotności statystycznej	Brak istotności statystycznej	Brak istotności statystycznej
			Wnioski: Istnieją ograniczone wyniki dla różnych terapii IC/BPS związane z dużą heterogenicznością w metodologii, ocenie objawów, a także ustalaniu długości leczenia i kontynuacji badań, zarówno wśród badań randomizowanych jak i nierandomizowanych. Stosowanie PPS w leczeniu IC/BPS wiąże się z korzyściami u części pacjentów, szczególnie w zakresie redukcji bólu i zmniejszenia wskaźnika objawów ICSI.				
Santos 2018 Podtyp badania w AOTMiT: IB	Cel: ocena wpływu doustnej farmakoterapii na symptomy IC/BPS Synteza wyników: przegląd systematyczny Źródła informacji: bazy danych PubMed, Embase i Lilacs Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od kwietnia 1998 r. do kwietnia 2016 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: kobiety z IC/BPS leczone farmakologicznie Interwencja: PPS Komparatory: BSC lub PPS w różnych dawkach, lub PPS z hydroksyzyną, lub hydroksyzyna, lub PPS + BSC/PPS dopęcherzowo Metodyka: randomizowane badania kontrolne Punkty końcowe: wskaźnik objawów ICSI, ocena objawów GRA	Włączone badania: W przeglądzie uwzględniono 5 badań odnoszących się do PPS obejmujących łącznie 1084 pacjentów (Nickel 2005, Mulholland 1990, Sant 2003, Nickel 2015, David 2008). Wyniki: W badaniu Nickel 2005 włączono 380 pacjentów i testowano trzy dawki PPS: 300, 600 i 900 mg przez 32 tygodnie. Wskaźnik objawów ICSI uległ znacznej, istotnej statystycznie poprawie po 32 tygodniach dla wszystkich dawek PPS. Wskazano, że większy wpływ na efekty terapeutyczne ma długość terapii, nie zaś dawka leku. W badaniu Mulholland 1990 porównano 3-miesięczne terapie PPS vs. BSC. Ogólna poprawa większa niż 25% wystąpiła u 28% pacjentów leczonych PPS i tylko u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Uznano PPS za bezpieczny oraz skuteczniejszy niż placebo. W badaniu Sant 2003 oceniano skuteczność PPS i hydroksyzyny. Odpowiedź na leczenie w grupie leczonej PPS wyniosła 34% w porównaniu do 18% wśród pacjentów nieleczonych (p=0,064). Stwierdzono, iż leczenie PPS przynosi korzyści jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z IC. W badaniu Nickel 2015 testowano PPS w dawkach 100 i 300 mg w porównaniu z BSC przez 24 tygodnie. Nie odnotowano różnicy między grupami otrzymującymi PPS i BSC w odniesieniu do głównego punktu końcowego, tj. 30% poprawy w zakresie wskaźnika objawów ICSI.				



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																
			W badaniu <i>David 2008</i> 41 kobiet ze zdiagnozowanym IC uprzednio leczone PPS dopęcherzowo otrzymywały PPS lub placebo doustnie. Wykazano, że najszybszą i najbezpieczniejszą terapią było połączenie PPS podawanego doustnie i dopęcherzowo. Wnioski: W nawiązaniu do przeprowadzonego przeglądu systematycznego, PPS jest jedną z najlepszych spośród dostępnych opcji farmakologicznego leczenia objawów IC/BPS. Włączone badania: 6 badań RCT obejmujących łącznie 820 pacjentów (<i>Holm-Bentzen 1987, Parsons 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Nickel 2015</i>) Wyniki zamieszczono w poniższych tabelach. <table><tr><th>Badanie</th><th>Parametr</th><th>Różnica korzyści (95% CI)</th><th>Wartość p</th></tr><tr><td>Holm-Bentzen 1987</td><td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td><td>0,066 (-0,087; 0,218)</td><td>0,398</td></tr><tr><td>Parsons 1987</td><td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td><td>0,233 (0,037; 0,428)</td><td>0,020</td></tr><tr><td>Mulholland 1990</td><td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td><td>0,153 (0,005; 0,300)</td><td>0,042</td></tr><tr><td>Parsons 1993</td><td>Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS</td><td>0,162 (0,026; 0,298)</td><td>0,019</td></tr><tr><td>Sant 2003</td><td>Wskaźnik objawów GRA</td><td>0,162 (0,008; 0,315)</td><td>0,039</td></tr><tr><td>Nickel 2015</td><td>Wskaźnik objawów GRA</td><td>0,047 (-0,072; 0,167)</td><td>0,440</td></tr><tr><td>Razem</td><td></td><td>0,124 (0,064; 0,183)</td><td>0,000</td></tr></table>	Badanie	Parametr	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p	Holm-Bentzen 1987	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,066 (-0,087; 0,218)	0,398	Parsons 1987	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,233 (0,037; 0,428)	0,020	Mulholland 1990	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,153 (0,005; 0,300)	0,042	Parsons 1993	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,162 (0,026; 0,298)	0,019	Sant 2003	Wskaźnik objawów GRA	0,162 (0,008; 0,315)	0,039	Nickel 2015	Wskaźnik objawów GRA	0,047 (-0,072; 0,167)	0,440	Razem		0,124 (0,064; 0,183)	0,000																
Badanie	Parametr	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p																																																
Holm-Bentzen 1987	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,066 (-0,087; 0,218)	0,398																																																
Parsons 1987	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,233 (0,037; 0,428)	0,020																																																
Mulholland 1990	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,153 (0,005; 0,300)	0,042																																																
Parsons 1993	Całościowy wskaźnik symptomów IC/BPS	0,162 (0,026; 0,298)	0,019																																																
Sant 2003	Wskaźnik objawów GRA	0,162 (0,008; 0,315)	0,039																																																
Nickel 2015	Wskaźnik objawów GRA	0,047 (-0,072; 0,167)	0,440																																																
Razem		0,124 (0,064; 0,183)	0,000																																																
Van Ophoven 2019 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: ocena skuteczności PPS w leczeniu pacjentów z IC/BPS w oparciu o badania RCT Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: bazy danych PubMed, Medline i Cochrane Library, rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do czerwca 2018 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: pacjenci z diagnozą IC potwierdzoną cystoskopią lub badaniem klinicznym Interwencja: PPS podawany doustnie Komparatory: BSC Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepione badania kontrolowane placebo Punkty końcowe: wskaźnik objawów ICSI, ból, parcie na pęcherz moczowy, ogólna ocena objawów GRA	Wyniki w zakresie punktu końcowego: ból <table><tr><th>Badanie</th><th>Różnica korzyści (95% CI)</th><th>Wartość p</th></tr><tr><td>Holm-Bentzen 1987</td><td>0,064 (-0,110; 0,237)</td><td>0,473</td></tr><tr><td>Parsons 1987</td><td>0,235 (0,063; 0,407)</td><td>0,007</td></tr><tr><td>Mulholland 1990</td><td>0,134 (-0,011; 0,280)</td><td>0,070</td></tr><tr><td>Parsons 1993</td><td>0,203 (0,062; 0,343)</td><td>0,005</td></tr><tr><td>Nickel 2015</td><td>-0,006 (-0,131; 0,119)</td><td>0,929</td></tr><tr><td>Razem</td><td>0,121 (0,030; 0,211)</td><td>0,009</td></tr></table> Wyniki w zakresie punktu końcowego: parcie na mocz <table><tr><th>Badanie</th><th>Różnica korzyści (95% CI)</th><th>Wartość p</th></tr><tr><td>Parsons 1987</td><td>0,181 (-0,004; 0,365)</td><td>0,055</td></tr><tr><td>Mulholland 1990</td><td>0,114 (-0,016; 0,245)</td><td>0,087</td></tr><tr><td>Parsons 1993</td><td>0,122 (-0,014; 0,257)</td><td>0,079</td></tr><tr><td>Nickel 2015</td><td>0,028 (-0,095; 0,152)</td><td>0,652</td></tr><tr><td>Razem</td><td>0,099 (0,029; 0,168)</td><td>0,005</td></tr></table> Przeprowadzono metaanalizę efektu terapeutycznego badanego ogólną oceną objawów GRA, której wynikiem był wskaźnik ryzyka (korzyści) na poziomie 2,085 (95% CI: 1,464-2,967). <table><tr><th>Badanie</th><th>Wskaźnik ryzyka (95% CI)</th><th>Wartość p</th></tr><tr><td>Parsons 1987</td><td>2,434 (1,060; 5,591)</td><td>0,036</td></tr><tr><td>Mulholland 1990</td><td>2,222 (0,983; 5,023)</td><td>0,055</td></tr></table>	Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p	Holm-Bentzen 1987	0,064 (-0,110; 0,237)	0,473	Parsons 1987	0,235 (0,063; 0,407)	0,007	Mulholland 1990	0,134 (-0,011; 0,280)	0,070	Parsons 1993	0,203 (0,062; 0,343)	0,005	Nickel 2015	-0,006 (-0,131; 0,119)	0,929	Razem	0,121 (0,030; 0,211)	0,009	Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p	Parsons 1987	0,181 (-0,004; 0,365)	0,055	Mulholland 1990	0,114 (-0,016; 0,245)	0,087	Parsons 1993	0,122 (-0,014; 0,257)	0,079	Nickel 2015	0,028 (-0,095; 0,152)	0,652	Razem	0,099 (0,029; 0,168)	0,005	Badanie	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość p	Parsons 1987	2,434 (1,060; 5,591)	0,036	Mulholland 1990	2,222 (0,983; 5,023)	0,055
Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p																																																	
Holm-Bentzen 1987	0,064 (-0,110; 0,237)	0,473																																																	
Parsons 1987	0,235 (0,063; 0,407)	0,007																																																	
Mulholland 1990	0,134 (-0,011; 0,280)	0,070																																																	
Parsons 1993	0,203 (0,062; 0,343)	0,005																																																	
Nickel 2015	-0,006 (-0,131; 0,119)	0,929																																																	
Razem	0,121 (0,030; 0,211)	0,009																																																	
Badanie	Różnica korzyści (95% CI)	Wartość p																																																	
Parsons 1987	0,181 (-0,004; 0,365)	0,055																																																	
Mulholland 1990	0,114 (-0,016; 0,245)	0,087																																																	
Parsons 1993	0,122 (-0,014; 0,257)	0,079																																																	
Nickel 2015	0,028 (-0,095; 0,152)	0,652																																																	
Razem	0,099 (0,029; 0,168)	0,005																																																	
Badanie	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość p																																																	
Parsons 1987	2,434 (1,060; 5,591)	0,036																																																	
Mulholland 1990	2,222 (0,983; 5,023)	0,055																																																	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski									
			<table><tr><td>Parsons 1993</td><td>2,000 (1,083; 3,694)</td><td>0,027</td></tr><tr><td>Sant 2003</td><td>1,911 (1,004; 3,637)</td><td>0,049</td></tr><tr><td>Razem</td><td>2,085 (1,464; 2,967)</td><td>0,000</td></tr></table> Wnioski: Terapia PPS jest bardziej efektywna niż placebo w leczeniu objawów IC/BPS takich jak ból, parcie na mocz czy częstotliwość oddawania moczu. Przyczynia się również do istotnej klinicznie poprawy wskaźników objawów ICSI i GRA. Leczenie PPS stanowi ważną opcję terapeutyczną dla pacjentów z objawami IC/BPS.	Parsons 1993	2,000 (1,083; 3,694)	0,027	Sant 2003	1,911 (1,004; 3,637)	0,049	Razem	2,085 (1,464; 2,967)	0,000
Parsons 1993	2,000 (1,083; 3,694)	0,027										
Sant 2003	1,911 (1,004; 3,637)	0,049										
Razem	2,085 (1,464; 2,967)	0,000										
Imamura 2020 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: Przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w celu oceny efektów interwencji w leczeniu chorych z objawami IC/BPS Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: <i>Cochrane Incontinence Specialised Register</i> zawierający badania zidentyfikowane w bazie <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library)</i>, <i>MEDLINE</i>, <i>MEDLINE In-Process</i>, <i>MEDLINE Epub Ahead of Print</i>, <i>ClinicalTrials.gov</i>, <i>the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)</i>, przeszukano również czasopisma i materiały konferencyjne oraz referencje odpowiednich artykułów Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 11 maj 2018 r.-5 czerwiec 2019 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Wysoka	Populacja: Dorośli pacjenci z IC/BPS Interwencja: Wszystkie rodzaje interwencji włączając leczenie zachowawcze, farmakologiczne oraz chirurgiczne. Ze względu na dużą liczbę porównywanych interwencji, autorzy przeglądu <i>Imamura 2020</i> skupili się na 3 interwencjach: lekach przeciwdepresyjnych, polisiarczenie pentozanu sodu oraz zastosowaniu blokady nerwowo-mięśniowej Komparator: Placebo, brak leczenia, inne interwencje Metodyka: Badania RCT oraz quasi-RCT prowadzone w schemacie grup równoległych lub typu <i>cross-over</i> Punkty końcowe: Wyleczenie lub poprawa, ocena nasilenia bólu w skali VAS, częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia, nokturia, skala ICSI, skala ICPI, jakość życia, funkcjonalna pojemność pęcherza, zdarzenia niepożądane	Włączone badania: Ogółem do przeglądu włączono 81 badań uwzględniających 4674 pacjentów. 65 badań zostało włączonych do analizy ilościowej, natomiast 57 badań - do metaanalizy sieciowej. W odniesieniu do PPS włączono 6 badań: <i>Bade 1997</i>, <i>Davis 2008</i>, <i>Mulholland 1990</i>, <i>Nickel 2015</i>, <i>Sant 2003</i> oraz <i>Sairanen 2005</i>. Spośród ww. badań do niniejszej analizy włączono badania <i>Mulholland 1990</i>, <i>Nickel 2015</i> (analiza wrażliwości) oraz <i>Sant 2003</i> (analiza wrażliwości). Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Badania <i>Bade 1997</i> oraz <i>Davis 2008</i> zostały wyłączone raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (badanie <i>Bade 1997</i>: PPS podawany dopęcherzowo, badanie <i>Davis 2008</i>: początkowo PPS podawany dopęcherzowo przez 6 tygodni + PPS podawany doustnie w dawce 200 mg/dwa razy dziennie podczas 18 tygodni). Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż leczenie z zastosowaniem PPS nie wpływa istotnie na wyleczenie/poprawę leczenia (OR=0,14, 95% CrI: 0,40; 3,35), zmniejszenie nasilenia bólu (MD=0,42, 95% CrI: -1,04; 1,91), częstotliwość oddawania moczu (MD=-0,37, 95% CrI: -5,00; 3,44) oraz nokturie (MD=-1,20, 95% CrI: -3,62; 1,28). Ponadto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż terapia PPS nie wpływa istotnie na redukcję objawów w skali ICSI (MD=1,18, 95% CrI: -1,10; 3,45) oraz wskaźnik ICPI (MD=2,66 (95% CrI: -0,16; 5,59). Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były raportowane z badań <i>Davis 2008</i>, <i>Mulholland 1990</i>, <i>Nickel 2015</i> oraz <i>Sant 2003</i>. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>Mulholland 1990</i> była niska, najczęściej odnotowywano ból głowy (PPS=1, BSC=2). W badaniu <i>Nickel 2015</i> najczęściej odnotowywanymi AEs były: ból pęcherza, nudności oraz ból głowy. Autorzy badania <i>Sant 2003</i> nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie PPS oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. Dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa zaczerpniętych z badania <i>Sant 2003</i>. Wnioski: Prezentowane w przeglądzie wyniki z zakresu bezpieczeństwa (badanie <i>Mulholland 1990</i>, <i>Nickel 2015</i>) są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.									
Di 2021 Podtyp badania w AOTMiT: IA	Cel: Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa farmakoterapii stosowanej w leczeniu IC/BPS na podstawie dowodów z badań randomizowanych w oparciu o porównanie pośrednie i bezpośrednie Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą	Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowanym IC/BPS lub opornym IC/BPS Interwencje: W ramionach interwencji w porównaniu sieciowym uwzględniono wszystkie terapie farmakologiczne. W wyszukiwaniu słów kluczowych	Włączone badania: Ogółem do metaanalizy włączono łącznie 23 badania, w odniesieniu do PPS włączono 3 badania: <i>Davis 2008</i>, <i>Sairanen 2005</i> oraz <i>Nickel 2015</i>. Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono badanie <i>Nickel 2015</i> (analiza wrażliwości). Pozostałe badania zostały wyłączone z przeglądu Wnioskodawcy. Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Natomiast badanie <i>Davis 2008</i> zostało wyłączone raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (początkowo PPS podawany dopęcherzowo przez 6 tygodni + PPS podawany doustnie w dawce 200 mg/dwa razy dziennie podczas 18 tygodni).									

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Źródła informacji: Bazy danych PubMed, the Cochrane library, EMBASE oraz inne źródła obejmujące artykuły anglojęzyczne. Przeszukano bibliografię włączonych badań Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Od sierpnia 2003 do czerwca 2020 roku Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	terapii farmakologicznych uwzględniono leki z następujących grup: antydepresanty, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5I), inhibitory TNFα, inhibitory czynnika wzrostu nerwów, toksyny, aktywatory inozytolu-50-fosfatazy 1 (SHIP1) zawierające SH2, glikozaminoglikany (GAG), immunoregulatory, kwas hialuronowy, inhibitory uwalniania acetylocholino, środki znieczulające, środki heparynopodobne (PPS) Komparator: Placebo lub inne powiązane terapie farmakologiczne kwalifikujące się do porównania sieciowego Metodyka: Prospektywne badania RCT, oceniające farmakoterapię stosowaną w leczeniu IC/BPS z czasem trwania nie mniej niż 4 tygodnie. Do przeglądu nie włączano danych niedostępnych, badań obserwacyjnych, komentarzy, artykułów przeglądowych. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz duplikatów. Punkty końcowe: Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny skuteczności (skala ICSI, skala ICPI, 24-godzinna częstość oddawania moczu, ocena nasilenia bólu w skali VAS, ocena nasilenia bólu w skali Likerta), drugorzędowe punkty końcowe: zdarzenia niepożądane	Wyniki: Należy podkreślić, iż uzyskane wyniki nie odnoszą się do wyników uzyskanych w niniejszym przeglądzie. Żadne z badań uwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu nie zostało uwzględnione w przeglądzie Di 2021. Uzyskano następujące wyniki w odniesieniu do PPS: W skali ICSI w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej (MD=-2,0, 95% CI: -5,9; 2). W ocenie wskaźnika ICPI w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej (MD=-2,0, 95% CI: -6,3; 2,3). W ocenie 24-godzinnej częstości oddawania moczu w przypadku porównania PPS z PL również nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej (MD=0,68, 95% CI: -3,0; 4,4 W ocenie nasilenia bólu w skali VAS w przypadku porównania PPS z PL nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej (MD=0,044, 95% CI: -1,8; 1,9). W ocenie nasilenia bólu w skali Likerta również nie odnotowano znamiennej różnicy statystycznej (MD=0,015, 95% CI: -2,8; 2,8). Wnioski: Brak możliwości odniesienia wyników przeglądu systematycznego Di 2021 do danych przedstawionych w niniejszym raporcie (inne badania uwzględnione w analizie głównej).
Grigoryan 2022 Podtyp badania w AOTMIT: IA	Cel: Ocena obiektywnej lub subiektywnej skuteczności uzyskania ustąpienia objawów u pacjentów z IC/BPS.	Populacja: Dorośli pacjenci obu płci, z klinicznie potwierdzoną diagnozą IC/BPS, z czasem trwania bólu pęcherza moczowego powyżej 6 miesięcy oraz cystoskopowymi	Włączone badania: Do przeglądu systematycznego włączono ogółem 13 badań, do metaanalizy – 7 badań (9 badań RCT, 1 długoterminowe badanie prospektywne oraz 3 badania retrospektywne). Uwzględniono 9 badania RCT porównujące PPS z placebo: Holm-Bentzen 1987, Kasyan 2021, Mulholland 1990, Parsons and Mulholland 1987, Parsons 1993, Sant 2003, Davis 2008, Bade 1997 oraz jedno badanie porównujące PPS z cyklosporyną. Spośród badań retrospektywnych włączono 3



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą Źródła informacji: Bazy danych <i>PubMed</i>, Medline (data ostatniego wyszukiwania: 5 sierpień 2021) oraz <i>Cochrane library</i> (data ostatniego wyszukiwania: 7 sierpień 2021), Google Scholar, ClinicalTrials.gov. Przeszukano bibliografię włączonych badań Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do sierpnia 2021 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	kryteriami – krwotokami wybroczynowymi lub wrzodami Hunnera. Interwencje: PPS Komparator: Placebo lub inne opcje leczenia (liposom dopęcherzowy, doustna cyklosporyna A (CyA), dopęcherzowy siarczan chondroityny, doustna hydroksyzyna Metodyka: Badania RCT oraz badania non-RCT (prospektywne kontrolowane, prospektywne badania kohortowe, badania retrospektywne i inne rodzaje badań) uwzględniające co najmniej 10 pacjentów, badania w języku angielskim, nie uwzględniono abstraktów konferencyjnych i danych niepublikowanych. Punkty końcowe: Ocena obiektywnej lub subiektywnej skuteczności uzyskania ustąpienia objawów, zdarzenia niepożądane.	badania: <i>Sannan 2017</i>, <i>Simsir 2019</i> oraz <i>Waters 2020</i>. Włączono ponadto 1 badanie prospektywne długoterminowe <i>Chuang 2009</i>. Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono badania: <i>Mulholland 1990</i>, <i>Parsons 1993</i>, <i>Sant 2003</i> (analiza wrażliwości) oraz <i>Parsons and Mulholland 1987</i> (analiza wrażliwości). Pozostałe badania zostały wyłączone z przeglądu Wnioskodawcy. Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Badanie <i>Davis 2008</i> zostało wyłączone raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (początkowo PPS podawany dopęcherzowo przez 6 tygodni + PPS podawany doustnie w dawce 200 mg/dwa razy dziennie podczas 18 tygodni). Badania <i>Bade 1997</i> oraz <i>Holm-Bentzen 1987</i> zostały wyłączone z powodu nieadekwatnej interwencji. Badanie <i>Kasyan 2021</i> zostało wyłączone z niniejszej analizy z powodu nieadekwatnej interwencji (produkt leczniczy miropentan). Wyniki: W pierwszej metaanalizie uwzględniającej trzy badania, w których porównywano PPS podawany drogą doustną z placebo, RR = 2,07, 95%CI: 1,37–3,13, p = 0,0006. W drugiej metaanalizie uwzględniającej dwa badania, w których porównywano PPS podawany drogą doustną z innymi metodami leczenia (dopęcherzowy liposom oraz cyklosporyna A), RR = 0,44, 95%CI: 0,10–1,93, p = 0,28. W trzeciej metaanalizie uwzględniającej dwa badania, w których porównywano PPS podawany drogą dopęcherzową z dopęcherzowym placebo, RR = 1,09, 95% CI: 0,54–2,22, p = 0,80). Wnioski: Leczenie PPS w porównaniu z placebo wykazało istotny statystycznie wpływ w zakresie subiektywnej poprawy pacjentów z IC/BPS. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PPS a innymi metodami leczenia. Dopęcherzowy schemat PPS nie miał istotnego wpływu na odsetek odpowiedzi. W żadnym z włączonych badań nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych po interwencji
Widyadharma 2022 Podtyp badania w AOTMiT: IB	Cel: Przegląd randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 15 lat, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo skuteczność i bezpieczeństwo doustnych terapii farmakologicznych i terapii uzupełniających w leczeniu IC/BPS. Synteza wyników: Przegląd systematyczny Źródła informacji: <i>PubMed</i> oraz Medline Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 2005–2020 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	Populacja: Pacjenci z IC/BPS Interwencje: Doustne terapie IC/BPS (włączając doustne terapie farmakologiczne oraz doustne terapie uzupełniające). Terapie doustne obejmujące m.in. cyklosporynę A (CyA), amitryptylinę, amitryptylinę oraz kwas alfa liponowy (ALA) i kwasy tłuszczowe omega-3 (n-3 PUFA), PD-0299685, sildenafil, polisiarczan pentożanu sodu, AQX-1125. Metodyka: Randomizowane badania RCT lub randomizowane badania porównawcze dostępne w	Włączone badania: Do przeglądu systematycznego włączono ogółem 9 badań, z czego 2 badania odnosiły się do PPS: <i>Sairanen 2005</i> oraz <i>Nickel 2015</i>. Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono badanie <i>Nickel 2015</i> (analiza wrażliwości). Badanie <i>Sairanen 2005</i> zostało wyłączone z raportu HTA z powodu nieadekwatnego komparatora (PPS w porównaniu do cyklosporyny A). Wyniki i wnioski: W przypadku badania <i>Nickel 2015</i> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą PPS a grupą otrzymującą placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego. Leczenie z zastosowaniem PPS było dobrze tolerowane oraz kontrolowane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była umiarkowanego stopnia nasilenia. Do najczęstszych AEs zaistniałych w okresie leczenia należały: ból pęcherza, nudności, ból głowy i zaostrzenie objawów IC/BPS.



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		postaci pełnotekstowego artykułu, publikacje w języku angielskim. Punkty końcowe: punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa.	

*W przeglądzie Hwang 1997 błędnie zaraportowano dane z badania Parson 1993 w zakresie oceny bólu (osoby reagujące na leczenie: 28 vs 13 oraz nieodpowiadające: 46 vs 61 odpowiednio dla PPS oraz BSC). W tabeli zostały zamieszczone poprawne wartości raportowane w publikacji źródłowej (Parson 1993).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne randomizowane badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną polisarczanu pentożanu sodu podawanego doustnie (elmiron®) w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie) względem wybranych komparatorów tj. placebo (brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego, bez zastosowania farmakoterapii doustnej), neuromodulacji nerwów krzyżowych (SNM, ang. *sacral neuromodulation*) oraz cystektomii w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*). Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Wyniki wyszukiwania: PPS vs BSC

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990* [30] oraz *Parsons 1993* [31].

Zidentyfikowano również badanie *Sant 2003* [40], które nie zostało włączone do analizy głównej. Badanie *Sant 2003* zostało zaprojektowane jako badanie wieloczynnikowe (ang. *factorial study*) 2 x 2. W badaniu o schemacie czynnikowym jednocześnie bada się wpływ więcej niż jednej interwencji. W badaniu *Sant 2003* w przypadku analizy czynnikowej oceniano 4 schematy: hydroksyzynę + placebo, hydroksyzynę + PPS, PPS + placebo oraz PPS + hydroksyzynę. Badanie *Sant 2003* zostało uwzględnione w analizie głównej w przeglądzie Wnioskodawcy na etapie oceny wniosku AOTMiT w 2021 r. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją leku elmiron® (pentożanu wielosarczan sodowy) z 2021 r. [18] podkreślono, że uwzględnienie w analizie głównej badania wieloczynnikowego *Sant 2003* niesie ze sobą pewne ograniczenia (m.in. badanie nie dostarcza wszystkich danych z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne, niewielka liczebność próby, poniżej 35 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych, brak informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne). Wychodząc naprzeciw AOTMiT podjęto decyzję o nieuwzględnieniu badania *Sant 2003* w analizie głównej niniejszego przeglądu. Wyniki badania *Sant 2003* zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano również dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy: badanie *Parsons 1987* [36] oraz badanie *Nickel 2015* [38]. W próbie klinicznej *Parsons 1987* oceniana interwencja (polisarczan pentożanu sodu) była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka. Autorzy pracy *Parsons 1987* nie przedstawili jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatne dawkowanie [mieszane dawkowanie]). Natomiast do badania *Nickel 2015* włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego elmiron® (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatną populację). Charakterystyka pacjentów włączonych do pracy *Nickel 2015* była szersza niż wskazanie rejestracyjne dla leku elmiron®, ponieważ nie objęto kryteriami włączenia obecności glomerulacji lub obecności wrzodów Hunnera. Ponadto do próby klinicznej *Nickel 2015* włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również (zamierzone lub nie) leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC. Wyniki badania *Parsons 1987* oraz badanie *Nickel 2015* zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości. Sposób podejścia do danych oraz wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości zamieszczono w Załączniku w Rozdziale 17.

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne *Kasyan 2021* [80], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego leczenia polisarczanem pentożanu sodu

w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie) występującego pod nazwą handlową Miropentan, porównywanego z placebo. Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Miropentan jest firma Pride-Pharma, z siedzibą w Rosji, producentem jest firma Steril-Gene Life Sciences (P) Ltd., Indie [20]. Ponieważ dopuszczenie produktu leczniczego Miropentan do obrotu opierało się na obowiązujących tam regulacjach, niemożliwe jest zweryfikowanie procesu, na których opierało się jego zatwierdzenie. Natomiast w niniejszej analizie ocenianą interwencją jest produkt leczniczy *elmiron*[®], dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych, gdzie istnieje uregulowana i jawna procedura dopuszczania leków do obrotu.

Polisiiarczanem pentozanu sodu dopuszczony do obrotu w Rosji nie jest porównywalny pod względem analityczno-chemicznym i biologicznym do polisiiarczanu pentozanu sodu zatwierdzonym w krajach UE i Stanach Zjednoczonych. W związku z czym nie można stwierdzić, czy produkt leczniczy Miropentan zawiera cząsteczkę/substancję leczniczą o skuteczności i bezpieczeństwie analogicznym jak ma to miejsce w przypadku produktu leczniczego *elmiron*[®], tj. nie można stwierdzić czy skuteczność i bezpieczeństwo Miropentanu będzie tożsame z produktem leczniczym *elmiron*[®].

Pewne zastrzeżenie budzi również obecność przedstawiciela firmy Pride-Pharma wśród autorów publikacji *Kasyan 2021*, co może wpływać na wiarygodność badania.

W związku z powyższymi argumentami badanie *Kasyan 2021* zostało wykluczone z niniejszego przeglądu. Badanie *Kasyan 2021* nie zostało uwzględnione w przeprowadzonych analizach wrażliwości.

Wyniki wyszukiwania: PPS vs SNM

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentozanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych w leczeniu dorosłych pacjentów z *śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera*, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Zatem, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [2] przeprowadzono dodatkowy, oddzielny przegląd literatury celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia danych dla porównywanych interwencji.

W procesie wyszukiwania dla neuromodulacji nerwów krzyżowych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, typu *single-blind*, przeprowadzone w metodyce *cross-over*: *Peters 2007* [32].

Wyniki wyszukiwania: PPS vs cystektomia

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentozanu sodu z leczeniem chirurgicznym tj. cystektomią w leczeniu dorosłych pacjentów z *śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera*, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. W związku z powyższym, zgodnie z schematem postępowania zaprezentowanym w wytycznych AOTMiT [2] przeprowadzono dodatkowy, oddzielny przegląd literatury celem odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia danych dla porównywanych interwencji. W procesie wyszukiwania dla terapii inwazyjnej (cystektomia) zidentyfikowano łącznie 3 badania retrospektywne: *Linn 1998* [33], *Kim 2014* [34] oraz *Queissert 2022* [35].

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania retrospektywne, opracowane na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008* [41], *Nickel 2008a* [42], *Nickel 2008b* [43] oraz *Nickel 2009* [44]). W dodatkowej analizie efektywności klinicznej

przedstawiono wyniki z ww. badań, w których analizowano stosowanie polisíarczanu pentozanu sodu w dawce 300 mg/dzień w odniesieniu do istotnych aspektów związanych z jakością życia.

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania długoterminowe tj. *Hanno 1997* [45] i *Jepsen 1998* [46].

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla *elmiron*[®];
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC, MHRA;
- Publikację prezentującą podsumowanie danych zidentyfikowanych dla polisíarczanu pentozanu sodu opracowaną przez FDA – *Lardieri 2021* [56] oraz pracę *Proctor 2023* [57].

4. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOZANU SODU Z BSC W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚRÓDMIĄŻSZOWYM ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO

4.1. Charakterystyka zidentyfikowanych badań

W zidentyfikowanych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu względem placebo u osób dorosłych w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na moczu i częstym oddawaniem moczu.

Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w pracach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* dotyczą 3 miesięcy leczenia. W ramach odnalezionych badań oceniano efekty leczenia analizowanej interwencji tj. polisiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie (*elmiron*®) w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie).

Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi, randomizowanymi, prospektywnymi badaniami podwójnie zaślepienymi (*double-blind*). Włączone próby kliniczne zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* stanowią główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej a ich wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

4.2. Analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączonych do analizy porównawczej efektywności klinicznej polisiarczan pentozanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego. Włączone badania zostały porównane pod względem zastosowanej metodyki, populacji, interwencji i komparatora. Szczegółowe porównanie badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowe charakterystyki włączonych badań wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 16.

Tabela 5. Analiza heterogeniczności badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączonych do analizy efektywności klinicznej w leczeniu polisiarczan pentozanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego

Charakterystyka badania	<i>Mulholland 1990</i>	<i>Parsons 1993</i>
Metodyka		
Randomizacja	TAK	TAK
Podwójne zaślepienie	TAK (<i>double-blind</i>)	TAK (<i>double-blind</i>)

Charakterystyka badania	Mulholland 1990	Parsons 1993
Ocena wg narzędzia RoB2	Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie o wysokiej wiarygodności)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie o wysokiej wiarygodności)
Utrata z badania	5,6% vs 16,1%	12% vs 12%
I rzędowy punkt końcowy	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>
Rodzaj przeprowadzonej analizy	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa
Populacja		
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera
Wielkość populacji	54 vs 56	74 vs 74
Odsetek kobiet	91% vs 87%	100% vs 93%
Wiek chorych w latach, średnia	43,3 vs 45,3	42,7 vs 45,5
Czas trwania choroby w latach, średnia	7,4 vs 5,8	6,6 vs 6,6
Odsetek pacjentów z wrzodami Hunnera	8% vs 4%	4% vs 4%
Pojemność pęcherza w cm ³ , średnia	569 vs 585	656 vs 601
Dzienna częstość oddawania moczu, średnia	bd	bd
Interwencja i komparator		
Dawka leku	100 mg polisiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentożanu sodu na dobę)	100 mg polisiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentożanu sodu na dobę)
Sposób podania	doustnie	doustnie
Okres leczenia	3 miesiące	3 miesiące
Komparator	BSC [^]	BSC [^]

[^]Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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

Badania włączone do niniejszej analizy, tj. *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* kody randomizacji były generowane komputerowo. We włączonych próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą *superiority*.

W dwóch włączonych próbach klinicznych (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według narzędzia RoB2. Dwie zidentyfikowane badania kliniczne (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie RoB2 – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiano dla populacji ITT (*intention-to-treat*), z wyjątkiem oceny punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych w badaniu *Parsons 1993*.

Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące.

Do badań włączano pacjentów ≥ 18 roku życia. W odniesieniu do wnioskowanej populacji uwzględniającej pacjentów z IC z obecnością glomerulacji albo wrzodów Hunnera: w pracy *Mulholland 1990* do eksperymentu włączano pacjentów, którzy zostali poddani badaniu cystoskopowemu w znieczuleniu wykazującym krwawe wybroczyny lub wrzody. W badaniu *Parsons 1993* pacjenci zostali zrekrutowani na podstawie pojemności pęcherza moczowego, liczby mikcji/dzień, objętości wydalanego moczu oraz nokturii. Pacjenci niespełniający jednego lub dwóch z powyższych kryteriów musieli odczuwać ból i/lub umiarkowane parcie na mocz, posiadać negatywny wynik badania cytologii moczu oraz przejść badanie cystoskopowe wykazujące krwawe wybroczyny oraz krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza.

W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* obecność wrzodów Hunnera odnotowano u $\leq 8\%$ pacjentów. W przypadku badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* częstość występowania krwawych wybroczyn była zróżnicowana w zależności od ich liczby (niewiele, umiarkowanie, dużo). U 40-50% pacjentów odnotowano wystąpienie umiarkowanej liczby krwawych wybroczyn.

Do badań włączano pacjentów, u których liczba mikcji/dzień wynosiła co najmniej 10 w badaniu *Mulholland 1990*, oraz co najmniej 8 w badaniu *Parsons 1993*. Uwzględniano pacjentów, w których częstość występowania nokturii wynosiła: co najmniej 2 mikcje na noc w badaniu *Mulholland 1990* oraz co najmniej 1 lub 2 w badaniu *Parsons 1993*.

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów przeważnie z ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby (5,8-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych.

Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) były stosunkowo niewielkie, nieprzekraczające 100 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Średnia wieku w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była podobna i wynosiła 42,7/43,3-45,3/45,5 lat. We wszystkich włączonych badaniach większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (86,4-100%).

Za pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przyjęto: ogólną poprawę w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 6-punktowej skali GRA. Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną

poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie [odsetki pacjentów, którzy raportowali co najmniej umiarkowana poprawę (50%) po 3 miesiącach leczenia].

We wszystkich włączonych badaniach ocenianą interwencję stanowił polisiiarczan pentozanu sodu podawany doustnie (*elmiron*®) w dawce 300 mg/dobę (100 mg trzy razy dziennie). Komparatorem we wszystkich włączonych badaniach było placebo. Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Pomimo pewnych rozbieżności w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami podjęto decyzję o przeprowadzeniu metaanalizy w zakresie zbieżnych punktów końcowych.

4.3. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania polisiiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, tj. badanie *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych.

W ramach oceny skuteczności stosowania produktu leczniczego *elmiron*® we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy po 3-6 miesiącach leczenia;
- Ogólna poprawa w ocenie badacza: uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia);
- Ocena poprawy bólu: uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Skala bólu: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Ocena poprawy parcia na mocz: uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Skala intensywności parcia na mocz: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta;
- Wzrost objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$;
- Jakość życia: poprawa w zakresie stosunków płciowych;
- 3 mikcje mniej na dobę;
- Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji (średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu, liczba mikcji na dzień, częstość oddawania moczu w nocy).

We włączonych badaniach (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) w ocenie skuteczności analiza ITT została zachowana. Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w dwóch analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące.

Definicje ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach przedstawiono w charakterystyce badań, zestawionej w Załączniku 16.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.5 niniejszej analizy. Do przeprowadzenia forest-plots w ramach aktualizacji niniejszej analizy użyto program statystyczny R wersja 4.2.2.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69	-	0,050	OR=2,56 (1,38; 4,74) fixed effects model NNT=7 (4; 18)	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,899 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7* (13)	(1,00; 7,25)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48	7	0,024		
			BSC	74	12* (16)	(1,13; 5,45)	(4; 43)			
Ogólna poprawa (osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	14* (26)	2,92	7	0,044	OR=3,15 (1,67; 5,93) fixed effects model NNT=6 (4; 12)	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,857 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)	(1,03; 8,28)	(4; 153)			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	27* (36)	3,29	5	0,003		
			BSC	74	11* (15)	(1,48; 7,30)	(3; 14)			
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31	-	0,087	OR=2,63 (1,45; 4,77) fixed effects model NNT=6 (4; 15)	Cochran Q=0,12(df=1) p=0,732 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	8* (14)	(0,89; 6,01)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86	5	0,007		
			BSC	74	13* (18)	(1,33; 6,11)	(3; 18)			
Skala bólu (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	25* (46)	2,16	-	0,056	OR=1,98 (1,19; 3,28) fixed effects model NNT=7 (4; 24)	Cochran Q=0,08(df=1) p=0,777 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	16* (29)	(0,98; 4,74)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	49* (66)	1,86	-	0,067		
			BSC	74	38* (51)	(0,96; 3,60)				
Parcie na moc (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38	-	0,110	OR=2,12 (1,13; 3,97) fixed effects model NNT=9 (5; 47)	Cochran Q=0,07(df=1) p=0,787 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)	(0,82; 6,89)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99	-	0,085		
			BSC	74	13* (18)	(0,91; 4,33)				
		3 mies.	PPS	54	21* (39)		-	0,425		



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*	
Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	BSC	56	26* (46)	0,73 (0,34; 1,57)	6 (4; 68)	0,033	OR=1,25 (0,46; 3,38) random effects model	Cochran Q=3,98(df=1) p=0,046 I^2(inconsistency)=74,88 %	
	Parsons 1993		PPS	74	45* (61)	2,04 (1,06; 3,92)					
			BSC	74	32* (43)						
Poprawa w zakresie stosunków płciowych (ocena pacjenta)	Parsons 1993	3 mies.	PPS	49	15* (31)	2,12 (0,97; 4,59)	-	0,058	-	-	
			BSC	56	10* (18)						
Pacjenci ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm³	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	16* (30)	1,72 (0,71; 4,16)	-	0,226	OR=1,96 (1,13; 3,39) fixed effects model NNT=8 (5; 38)	Cochran Q=0,13(df=1) p=0,718 I^2(inconsistency)=0.,00 %	
			BSC	56	11* (20)						
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	30* (40)	2,12 (1,05; 4,29)	7 (4; 89)	0,037			
			BSC	74	18* (24)						
Pacjenci mający 3 mikcji mniej na dobę	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	17* (32)	1,52 (0,65; 3,54)	-	0,332	-	-	
			BSC	56	13* (24)						
Punkt końcowy	Badanie		Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p^	WMD (95% CI)^	Wartość p^		
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0,5	-	NS&	-		-	
			BSC	56	0,2						
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	9,8	-	NS&	-		-	
			BSC	56	7,6						
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	+20,4	-	NS&				
			BSC	74	-2,1						
	Całkowita dobowa objętość	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	+60	-	NS&	-		-
				BSC	56	-20					
		3 mies.	PPS	74	+3	-	NS&				



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
	moczu (cm ³)	<i>Parsons 1993</i>	BSC	74	-42					
	Liczba mikcji na dzień	<i>Mulholland 1990</i>	PPS	54	-1	-	NS&	-		-
			BSC	56	-1					
	Oddawanie moczu w nocy	<i>Mulholland 1990</i>	PPS	54	-0,8	-	NS&	-		-
			BSC	56	-0,5					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy

W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* ocenę pacjenta przeprowadzano na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. *Global Response Assessment*). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie [odsetki pacjentów, którzy raportowali co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) po 3 miesiącach leczenia].

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań (*Mulholland 1990, Parsons 1993*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 6 miesiącach leczenia wynosi 2,56 (95% CI: 1,38; 4,74). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,56 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 18), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 7 pacjentów polisiarczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 6 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań (*Mulholland 1990, Parsons 1993*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z IC:

- Ogólna poprawa w ocenie badacza (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia wynosi 3,15 (95% CI: 1,67; 5,93). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 3,15 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 6 pacjentów polisiarczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej „dobrej” oceny w ocenie badacza po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,63 (95% CI: 1,45; 4,77). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,63 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 15), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 6 pacjentów polisiarczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Skala bólu (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia wynosi 1,98 (95% CI: 1,19; 3,28). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,98 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 24), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 7 pacjentów polisiarczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;

- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi 2,12 (95% CI: 1,13; 3,97). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,12 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 47), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów polisialczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników;
- Wzrost objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ 3 miesiącach leczenia wynosi 1,96 (95% CI: 1,13; 3,39). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,96 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC). Wartość parametru NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 38), co oznacza, że należy leczyć dodatkowo 8 pacjentów polisialczanem pentożanu sodu zamiast BSC, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ po 3 miesiącach leczenia.

Natomiast dla punktu końcowego: uzyskanie co najmniej 1-punktowej poprawy po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie parcia na mocz w ocenie pacjenta na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (PPS vs BSC). Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wynosi 1,25 (95% CI: 0,46; 3,38). Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników. Nie zidentyfikowano jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności.

W przypadku pozostałych punktów końcowych wykonanie metaanaliz było niemożliwe do przeprowadzenia z powodu braku dokładnych danych liczbowych (brak SD lub SE, brak wartości p, itp.).

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $9,8 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o $7,6 \text{ cm}^3$. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm^3 . Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia ($-0,8$ vs $-0,5$).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $20,4 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o $2,1 \text{ cm}^3$. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm^3 . Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do poprawy snu. Natomiast w przypadku poprawy stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

4.4. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Parametry laboratoryjne.

W przypadku badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w próbach klinicznych *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* wynosił 3 miesiące. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 16). Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.5 niniejszej analizy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (5,6)*	0,31	-	0,090	OR=0,64 (0,30; 1,40) fixed effects model	Cochran Q=1,89(df=1), p=0,169 I ² (inconsistency)=47,21%
			BSC	56	9 (16,1)*	0,08; 1,20	-			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	9 (12)*	1,00	-	1,000		
			BSC	74	9 (12)*	0,37; 2,68	-			
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)*	0,51	-	0,586	OR=0,56 (0,16; 1,97) fixed effects model	Cochran Q=0,01(df=1) p=0,926 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)*	(0,04; 5,79)	-			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	3 (4,1)*	0,58	-	0,472		
			BSC	74	5 (6,8)*	(0,13; 2,53)	-			
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (6)	0,41	-	0,217	OR=0,56 (0,25; 1,28) fixed effects model	Cochran Q=0,30(df=1) p=0,585 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7 (13)	(0,10; 1,68)	-			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	7 (9)	0,67	-	0,441		
			BSC	74	10 (14)	(0,24; 1,86)	-			
Ból głowy	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	0,51	-	0,586	OR=0,43 (0,06; 2,97) fixed effects model	Cochran Q=0,05(df=1) p=0,831 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)	(0,04; 5,79)	-			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498		
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)	-			
Nudności	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	OR=0,72 (0,14; 3,67) fixed effects model	Cochran Q=1,26(df=1) p=0,261 I ² (inconsistency)=20,81%
			BSC	56	0	(0,13; 76,17)	-			
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	0,32	-	0,334		
			BSC	74	3 (4,1)	(0,03; 3,19)	-			
Niestrawność		3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
	Mulholland 1990		BSC	56	0	(0,13; 76,17)				
Zwiększona potliwość	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	-	-
			BSC	56	0	(0,13; 76,17)				
Poważne wahania nastroju	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	-	-
			BSC	56	0	(0,13; 76,17)				
Myśli samobójcze	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	-	-
			BSC	56	0	(0,13; 76,17)				
Biegunka	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,20	-	0,300	OR=0,55 (0,12; 2,65) fixed effects model	Cochran Q=0,78(df=1) p=0,378 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)	(0,01; 4,27)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	2 (2,7)	1,00	-	1,000		
			BSC	74	2 (2,7)	(0,14; 7,29)				
Poważna biegunka (ang. explosive diarrhea)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,33	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)	(0,01; 8,48)				
Silny ból stawów	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,33	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)	(0,01; 8,48)				
Wysypka skórna na rękach	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,33	-	0,504	-	-
			BSC	56	1 (1,8)	(0,01; 8,48)				
Świąd	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,33	-	0,504	OR=0,33 (0,03; 3,24) fixed effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,997 I^2(inconsistency)=0,00%
			BSC	56	1 (1,8)	(0,01; 8,48)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498		
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Wymioty		3 mies.	PPS	74	0	0,19	-	0,293	-	-



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
	Parsons 1993		BSC	74	2 (2,7)	(0,01; 4,12)				
Niedrożność jelit	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Żółtaczk	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Próba samobójcza	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Podekscytowanie	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	1,00 (0,06; 16,29)	-	1,000	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Ruchy gałek ocznych	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Bezsenna	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Wysypka	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Powiększenie znamion	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Zwiększenie nokturii	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Pogorszenie odczuwania bólu	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
		3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	-	-



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Brak menstruacji	Parsons 1993		BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
Nagła potrzeba po dawce leku	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Świąd pochwy	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Drożdżycza pochwy	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Suchość błony śluzowej nosa	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33 (0,01; 8,20)	-	0,498	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					
Nieżyt nosa	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	3,04 (0,12; 75,87)	-	0,498	-	-
			BSC	74	0					
Łzawienie oczu	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	1,00 (0,06; 16,29)	-	1,000	-	-
			BSC	74	1 (1,4)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Profil bezpieczeństwa polisiiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z BSC oceniano w oparciu o wyniki badania *Mulholland 1990* oraz badania *Parsons 1993* dla 3-miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- a) Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,64 [95% CI: 0,30; 1,40]), utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,56 [95% CI: 0,16; 1,97]);
- b) Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,56 [95% CI: 0,25; 1,28]);
- c) Poszczególne zdarzenia niepożądane (ból głowy, nudności, niestrawność, zwiększona potliwość, poważne wahania nastroju, myśli samobójcze, biegunka, poważna biegunka, silny ból stawów, wysypka skórna na rękach, świąd, wymioty, niedrożność jelit, żółtaczka, próba samobójcza, podekscytowanie, ruchy gałek ocznych, bezsenność, wysypka, powiększenie znamion, zwiększenie nokturii, pogorszenie odczuwania bólu, brak menstruacji, nagła potrzeba po dawce leku, świąd pochwy, drożdżycza pochwy, suchość błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, łzawienie oczu).

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była niska w obu grupach terapeutycznych. W badaniu *Mulholland 1990* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiiarczan pentozanu sodu (6%) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących BSC (13%). Utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 1 pacjenta z grupy leczonej PPS (1,9%) oraz u 2 chorych otrzymujących BSC (3,6%).

Również w badaniu *Parsons 1993* w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących polisiiarczan pentozanu sodu (9%) względem grupy pacjentów stosujących BSC (14%). W próbie klinicznej *Parsons 1993* utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 3 pacjentów z grupy PPS (4,1%) oraz u 5 chorych otrzymujących BSC (6,8%).

Autorzy prób klinicznych *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* podkreślili, iż zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie trwania badań nie różniły się od zdarzeń niepożądanych, które można zaobserwować w dowolnej, losowej populacji w ciągu 3 miesięcy. W trakcie trwania dwóch powyższych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Mulholland 1990* w przypadku parametrów laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (PPS vs BSC). U jednego pacjenta leczonego polisiiarczanem pentozanu sodu w trzecim miesiącu leczenia nastąpił wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej oraz aminotransferazy alaninowej względem wartości wyjściowych (SGOT, wartość wyjściowa: 56, wartość końcowa: 118; SGPT, wartość wyjściowa: 115, wartość końcowa: 133).

Autorzy próby klinicznej *Parsons 1993* nie odnotowali klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych polisiiarczanem pentozanu sodu a grupą chorych otrzymujących BSC w wynikach badań laboratoryjnych. U żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia w wynikach badań laboratoryjnych parametrów krytycznie wykraczających poza normy.

Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa polisiiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC) świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego *elmiron*®.

5. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOZANU SODU I NEUROMODULACJI NERWÓW KRZYŻOWYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚRÓDMIAŻSZOWYM ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO – ZESTAWIENIE DANYCH

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentożanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiaższowym zapaleniem pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, zgodnie z wytycznymi AOTMIT kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji oceniających efektywność kliniczną neuromodulacji nerwów krzyżowych w medycznych bazach danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania PPS vs SNM. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano:

- dla PPS: badania *Mulholland 1990, Parsons 1993*;
- dla SNM: badanie *Peters 2007*.

Badanie *Peters 2007* [32] to 1 randomizowane badanie kliniczne, typu *single-blind*, przeprowadzone w metodyce *cross-over*. W badaniu *Peters 2007* pacjenci poddani zostali implantacji elektrod do stymulacji krzyżowej oraz do stymulacji nerwu sromowego.

Nie odnaleziono jednak badań porównujących neuromodulację nerwów krzyżowych z placebo. A zatem dostępne dowody kliniczne umożliwiają przeprowadzenie **porównania pośredniego jedynie o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla PPS i SNM (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – PL)**.

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla PPS oraz SNM, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (Rozdział 5.1) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Peters 2007* stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego PPS z SNM.

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Peters 2007*, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)¹. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, którejkolwiek z analizowanych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia.

¹ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

5.1.Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

W Załącznikach 16 oraz 16.2 oraz przedstawiono szczegółowe charakterystyki pacjentów włączonych do ww. badań. Najważniejsze dane dotyczące oceny heterogeniczności badań przedstawiono w poniższej tabeli. Przedstawiono wyłącznie dane dla ramienia PPS oraz SNM.



Tabela 8. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: PPS vs SNM

Cecha/Parametr		PPS		SNM
		Mulholland 1990	Parsons 1993	Peters 2007
Metodyka badania		Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)	Badanie RCT, pojedynczo zaślepione (single-blind), prowadzone w metodyce cross-over
Ocena wg narzędzia RoB2		Wysoka wiarygodność badania	Wysoka wiarygodność badania	Niska wiarygodność badania
Populacja		Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnera	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnera	Dorośli pacjenci z opornym na leczenie IC, z krwawymi wybroczynami lub zmianami Hunnera
N		54	74	22*
Charakterystyka populacji	Wiek w latach, średnia	43,3	42,7	48*
	Płeć żeńska, n (%)	49 (91)	74 (100)	19 (86,4)*
	Czas trwania choroby w latach, średnia	7,4	6,6	6,4^*
	Pacjenci z wrzodami Hunnera, n (%)	4 (8)	3 (4)	bd&
	Pacjenci z krwawymi wybroczynami, n (%)	54 (100)	74 (100)	bd&
	Pojemność pęcherza w cm³, średnia	569	656	bd
	Dobowa częstość oddawania moczu, średnia	bd	bd	24,07*
	Interwencja: dawkowanie, sposób podania	100 mg polisarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg PPS na dobę)	100 mg polisarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg PPS na dobę)	Neuromodulacja nerwów krzyżowych
Okres obserwacji/ leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki		3 mies.	3 mies.	7 dni (faza ranomizowana), 3 mies., 6 mies.^^
Oceniane punkty końcowe	Objętość moczu na mikcję	+	-	+
	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta	+&	+&	+&
	Bezpieczeństwo	+	+	+

*W badaniu Peters 2007 dane zostały przedstawione łącznie bez uwzględnienia podziału na rodzaj zastosowanej interwencji; ^Dane przedstawiono dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszym,



zaślepionym etapie badania; [&]W badaniu *Peters 2007* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat odsetka pacjentów ze zmianami Hunnera, jednakże do badania włączono wyłącznie pacjentów z krwawymi wybroczynami lub zmianami Hunnera udokumentowanymi na podstawie hydrodystensji; ^{^^}Dostępne były również wyniki po pierwszym miesiącu ale nie uwzględniono ich w niniejszej analizie; [&]W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* w ogólnej poprawie w ocenie pacjenta wykorzystano 6-punktową skalę GRA (ang. *Global Response Assessment*), natomiast w badaniu *Peters 2007* zastosowano 7-punktową skalę

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT). Badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* były badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Natomiast badanie *Peters 2007* było pojedynczo zaślepieniem (*single-blind*), przeprowadzonym w metodyce *cross-over*.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według narzędzia RoB2 (badanie *Peters 2007* oceniono za pomocą narzędzia RoB2 dla randomizowanej, zaślepionej fazy badania, wynoszącej 7 dni). Badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie RoB2 – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej, natomiast badanie *Peters 2007* to badanie o niskiej wiarygodności wewnętrznej.

Okres leczenia w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* wynosił 3 miesiące. Natomiast w badaniu po stronie komparatora zaślepiena faza randomizowana wynosiła 7 dni. Po 7 dniach analizowano u pacjentów osiągnięcie istotnej korzyści klinicznej. Następnie pacjenci wybierali skuteczniejszą metodę stymulacji, którą otrzymywali przez okres 6 miesięcy.

Badania dla PPS charakteryzowały się większą liczebnością próby w porównaniu z badaniem po stronie komparatora. Do badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* do ramienia PPS włączono odpowiednio 54 oraz 74 pacjentów. Natomiast do badania *Peters 2007* włączono 22 pacjentów.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów z IC, u których występowały krwawe wybroczyny lub wrzody Hunnera. W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* obecność wrzodów Hunnera odnotowano u 4-8% pacjentów. U wszystkich pacjentów występowały natomiast krwawe wybroczyny (100%). Natomiast w badaniu *Peters 2007* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat odsetka pacjentów ze zmianami Hunnera, jednakże do badania włączono wyłącznie pacjentów z krwawymi wybroczynami lub zmianami Hunnera udokumentowanymi na podstawie hydrodystensji.

Średni wiek chorego w momencie włączenia do prób klinicznych w badaniach po stronie ocenianej interwencji wynosił od 42,7 do 43,3 lat. Natomiast w badaniu po stronie komparatora średni wiek wynosił 48 lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (86,4%-100%).

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów przeważnie z ciężką postacią choroby, z długim czasem jej trwania (6,6-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych. Również do badania *Peters 2007* włączono pacjentów z opornym na leczenie IC, z długim okresem trwania choroby (6,4 lat), u których stosowane leczenie zachowawcze z powodu zaburzenia oddawania moczu zakończyło się niepowodzeniem.

Dane dotyczące dobowej częstości oddawania moczu dostępne były jedynie w badaniu *Peters 2007*, w którym średnia liczba mikcji na dobę wynosiła 24,07.

W zakresie zbieżnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach dla interwencji/komparatora analizowano: objętość moczu na mikcję. Odstąpiono od zestawienia danych w przypadku ogólnej poprawy w ocenie pacjenta ze względu na odmienny sposób definiowania omawianego punktu końcowego. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* w ogólnej poprawie w ocenie pacjenta wykorzystano 6-punktową skalę GRA (ang. *Global Response Assessment*), natomiast w badaniu *Peters 2007* zastosowano 7-punktową skalę. W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżność ocenianych punktów końcowych była nieznaczna, biorąc pod uwagę odmienny charakter obu interwencji (lek doustny vs inwazyjna metoda leczenia).

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności

zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Peters 2007* stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego PPS z SNM w populacji pacjentów z IC z glomerulacjami lub zmianami Hunnera. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie danych przedstawione poniżej ma charakter wyłącznie poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji.

5.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej polisiarczanu pentożanu sodu oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych

W tabelach poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej polisiarczanu pentożanu sodu oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych w zakresie zbieżnych punktów końcowych. W Załączniku 19 niniejszego raportu przedstawiono wyniki badania RCT oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwo neuromodulacji nerwów krzyżowych. Dane te zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych polisiarczanu pentożanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych.

Tabela 9. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs SNM (dane ciągłe)

Interwencja	Badanie	Liczebność w analizowanym ramieniu	Prezentacja wyników	Wartość wyjściowa		OB	Wartość końcowa		Zmianawzględem wartości wyjściowej	p*
				N	Wynik		N	Wynik		
Objętość moczu na mikcję										
PPS	<i>Mulholland 1990</i>	54	Średnia	54	bd	3 mies.	54	bd	9,8	bd
	<i>Parsons 1993</i>	74	Średnia	74	bd	3 mies.	74	bd	20,4	bd
SNM	<i>Peters 2007</i>	22	Średnia (SE)	22	81,8 (28,7)	7 dni	22	152,8 (65,8)	71 ^{&}	p=0,001
		4	Średnia^	4	66,88	3 mies.	4	125,4	58,52	bd
		4	Średnia^	4	66,88	6 mies.	4	106,1	39,22 ^{&} (wzrost o 21%)	bd

*Względem wartości wyjściowej; [&]Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Dane odczytano z wykresu za pomocą programu WebPlotDigitizer 4.5

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa polisiiarczanu pentozanu sodu oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych.

Tabela 10. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa PPS vs SNM

Interwencja	Badanie	N	OB	n (%)
Bezpieczeństwo				
PPS	<i>Mulholland 1990</i>	54	3 miesiące	AEs ogółem: 3 (6)
	<i>Parsons 1993</i>	74	3 miesiące	AEs ogółem: 7 (9)
SNM	<i>Peters 2007</i>	4	6 miesięcy	Jałowe seromy wokół stymulatora IPG (ang. <i>Implantable Pulse Generator</i>): 2/22 (9,1) Istotne AEs: 0 Konieczność rewizji/usunięcia elektrody: 0

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż obie porównywane interwencje skutkują istotną poprawą w zakresie zwiększenia objętości mikcji. Zastosowanie obu interwencji wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, jednakże ich charakter jest odmienny ze względu na fakt, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie inwazyjne).

Podsumowując, ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy, wynikającą zarówno z różnic w zakresie populacji włączonych do badań, rozbieżności w okresie leczenia/obserwacji, ryzyka niedoraportowania danych z zakresu bezpieczeństwa, jak również odmienny charakter interwencji, zdecydowano o odstąpieniu od wnioskowania porównawczego ograniczając się do zestawienia danych klinicznych w zakresie części zbieżnych punktów końcowych bez wyraźnego wnioskowania odnośnie przewagi którejkolwiek z porównywanych terapii.

6. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOIANU SODU I CYSTEKTOMII W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚRÓDMIAŻSZOWYM ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO – ZESTAWIENIE DANYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentoianu sodu z leczeniem chirurgicznym tj. cystektomią w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiaższowym zapaleniem pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, zgodnie z wytycznymi AOTMIT kolejnym krokiem jest identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla cystektomii w medycznych bazach danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania PPS vs cystektomia. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano:

- dla PPS: badania *Mulholland 1990, Parsons 1993*;
- dla cystektomii: badania retrospektywne *Linn 1998 [33], Kim 2014 [34]* oraz *Queissert 2022 [35]*.

Szczegółowy proces selekcji publikacji dla cystektomii został przedstawiony w Załączniku (Rozdział 17).

A zatem dostępne dowody kliniczne umożliwiają przeprowadzenie **porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. porównanie pośrednie bez dostosowania mające formę zestawień tabelarycznych wyników badań dla PPS i cystektomii.**

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań dla PPS oraz cystektomii, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy homogeniczności (Rozdział 6.1) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że prace *Mulholland 1990, Parsons 1993*, oraz *Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022* stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego PPS z cystektomią.

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022*, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)². Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia.

² HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

6.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

W Załącznikach 16 oraz 16.3 przedstawiono szczegółowe charakterystyki pacjentów włączonych do ww. badań. Szczegółowe dane dotyczące oceny heterogeniczności badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku badań randomizowanych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo PPS vs BSC przedstawiono wyłącznie dane dla ramienia PPS.

Tabela 11: Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: PPS vs cystektomia

Cecha/Parametr	PPS		Cystektomia			
	Mulholland 1990	Parsons 1993	Linn 1998	Kim 2014	Queissert 2022	
Metodyka badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind)	Badanie retrospektywne (podtyp IVC)	Badanie retrospektywne (podtyp IVC)	Badanie retrospektywne* (podtyp IVC)	
Populacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z IC/BPS z występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera	Dorośli pacjenci z opornym na leczenie IC z występowaniem glomerulacji i owrzodzeń	Dorośli pacjenci z opornym na leczenie BPS/IC ze zmianami Hunnera	Dorośli pacjenci z ciężkim, wrzodziejącym IC/BPS	
Ocena wg narzędzia RoB2	Wysoka wiarygodność badania	Wysoka wiarygodność badania	nd	nd	nd	
Ocena w skali NICE	nd	nd	5/8	4/8	5/8	
N	54	74	23	40	26	
Charakterystyka populacji	Wiek w latach, średnia	43,3	42,7	50,7	60,30	51,1
	Płeć żeńska, n (%)	49 (91)	74 (100)	22 (95,7)	33 (82,5)	26 (100)
	Czas trwania choroby w latach, średnia	7,4	6,6	bd	5,0	bd
	Pacjenci z wrzodami Hunnera, n (%)	4 (8)	3 (4)	bd	100%	bd*
	Pacjenci z krwawymi wybroczynami, n (%)	54 (100)	74 (100)	12 (52,2)^	bd	bd*
	Pojemność pęcherza w cm ³ , średnia	569	656	198**	bd	bd
	Dzienna częstość oddawania moczu, średnia	bd	bd	Grupa 1: 24 Grupa 2: 28	21,3	25,3
	Nocna częstość oddawania moczu, średnia	bd	bd	bd	4,7	8,2
Interwencja: dawkowanie, sposób podania	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg PPS na dobę)	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę (300 mg PPS na dobę)	Cystektomia podrygonalna (podpęcherzowa) oraz cystektomia nadtrygonalna (nadpęcherzowa) z ortotopową substitucją pęcherza	Ileocystoplastyka augmentacyjna z cystektomię nadtrygonalną (nadpęcherzowa)	Cystektomia i cystoplastyka augmentacyjna	



Cecha/Parametr		PPS		Cystektomia		
		Mulholland 1990	Parsons 1993	Linn 1998	Kim 2014	Queissert 2022
Okres obserwacji/ leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki		3 mies.	3 mies.	Okres obserwacji: 93,9 mies. (grupa 1), 31,5 mies. (grupa 2) Ocenę przeprowadzano w ciągu 3-6 miesięcy od momentu wykonania operacji.	Okres obserwacji: 12,0 mies. (mediana) Ocenę przeprowadzono w 6. miesiącu po operacji.	171 mies. (dostępne wyniki dla wczesnej fazy pooperacyjnej)
Oceniane punkty końcowe	Liczba mikcji na dzień	+	-	+	+	+
	Nokturia	+	-	+	+	+
	Objętość moczu na mikcję	+	+	-	+	-
	Bezpieczeństwo	+	+	+	+	+

^Glomerulacje z krwawieniem wybroczynowym. Dodatkowo w badaniu *Linn 1998* stwierdzono obecność widocznych owrzodzeń błony śluzowej (N=2 [8,7%]), a histologiczne zmiany błony śluzowej występowały u wszystkich pacjentów; **W badaniu *Linn 1998* pojemność pęcherza moczowego przedstawiono w mL (1 cm³=1 mL); *Wszyscy pacjenci włączeni do badania posiadali wrzodziejącą postać IC; †Analiza retrospektywna (zbieranie danych), a następnie prospektywna ocena

Badania włączone po stronie ocenianej interwencji, tj. *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* były wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Natomiast badania po stronie komparatora stanowiły próby niższej wiarygodności, bez grupy kontrolnej; dwa z nich to badania retrospektywne (*Linn 1998*, *Kim 2014*), jedno to badanie prospektywno-retrospektywne (*Queissert 2022*).

Jakość wszystkich badań dla PPS (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) oceniano według narzędzia RoB2, natomiast badania dla cystektomii (*Linn 1998*, *Kim 2014*, *Queissert 2022*) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Badania *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie RoB2 – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. Wiarygodność badań w skali NICE (maksymalny wynik: 8 pkt.) oceniono następująco: badanie *Linn 1998* – 5 pkt., badanie *Kim 2014* – 4 pkt., badanie *Queissert 2022* – 5 pkt.

Okres leczenia w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* wynosił 3 miesiące. Natomiast w badaniach po stronie komparatora okres obserwacji wynosił od 12,0 miesięcy do 171 miesięcy po przeprowadzeniu cystektomii. W badaniu *Linn 1998* ocenę przeprowadzono po 3-6 miesiącach, w badaniu *Kim 2014* po 6 miesiącach. W przypadku badania *Queissert 2022* również dostępne były wyniki dla wczesnej fazy pooperacyjnej.

Badania dla PPS charakteryzowały się większą liczebnością próby w porównaniu z badaniami po stronie komparatora. Do badań *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* do ramienia PPS włączono odpowiednio 54 oraz 74. Natomiast badania *Linn 1998*, *Kim 2014*, *Queissert 2022* obejmowały odpowiednio 23, 40 oraz 26 pacjentów.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów z IC, u których występowały krwawe wybroczyny lub wrzody Hunnera. W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* obecność wrzodów Hunnera odnotowano u 4-8% pacjentów. U wszystkich pacjentów występowały natomiast krwawe wybroczyny (100%). W przypadku próby *Kim 2014* populację włączoną do badania stanowili pacjenci ze zmianami Hunnera (100%). W badaniu *Queissert 2022* wszyscy pacjenci włączeni do badania posiadali wrzodziejącą postać IC. Natomiast w badaniu *Linn 1998* krwawe wybroczyny występowały u 52,2% pacjentów, widoczne owrzodzenia błony śluzowej u 8,7% pacjentów, mikroskopowe owrzodzenie błony śluzowej u 73,9% pacjentów.

Średni wiek chorego w momencie włączenia w badania, w próbach klinicznych po stronie ocenianej interwencji wynosił od 42,7 do 43,3 lat. Natomiast w badaniach po stronie komparatora średnia wieku chorych była wyższa i wynosiła 50,7-60,30 lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (82,5%-100%).

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów przeważnie z ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby (6,6-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych.

W przypadku badań po stronie cystektomii dane odnośnie do czasu trwania choroby dostępne były jedynie w publikacji *Kim 2014*, w którym średni czas trwania choroby wynosił 5,0 lat. Badania po stronie komparatora obejmowały chorych z opornym na leczenie IC, u których stosowano wiele metod leczenia. Badanie *Linn 1998* uwzględniało pacjentów z długą historią nieskutecznego leczenia farmakologicznego, obejmującą leki przeciwocholinergiczne, leki przeciwzapalne, PPS, terapię dopęcherzową oraz hydrodystensję. Próba *Kim 2014* obejmowała pacjentów, u których stosowano różne metody leczenia z zastosowaniem leków doustnych i dopęcherzowych, resekcji przezcewkowej lub koagulacji przezcewkowej w przypadku wrzodów Hunnera, hydrodystensji lub neuromodulacji nerwów krzyżowych. Również w badaniu *Queissert 2022* pacjenci byli oporni na mniej inwazyjne metody leczenia takie jak: doustna amitryptylina i/lub PPS, elektromotoryczna dystrybucja

leków (EMDA), dopęcherzowe wkroplenie glikozaminoglikanów i dimetylosulfotlenku (DMSO), hydrodystensja i/lub fulguracja wrzodów.

W badaniach po stronie PPS nie przedstawiono danych na temat dziennej oraz nocnej częstości oddawania moczu. Średnia dzienna częstość oddawania moczu w badaniach oceniających cystektomię wynosiła 21,3-28. Częstość nokturii w badaniach po stronie komparatora wynosiła 4,7-8,2.

W zakresie zbieżnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach dla interwencji/komparatora analizowano: liczbę mikcji na dzień, nokturię oraz objętość moczu na mikcję. Analiza spójności punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii biorąc pod uwagę, iż porównywane technologie medyczne stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/ leczenie chirurgiczne) wskazała na ograniczoną zbieżność punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania *Mulholland 1990, Parsons 1993* oraz *Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022* stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego PPS z cystektomią w populacji pacjentów z IC z glomerulacjami lub zmianami Hunnera. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie danych przedstawione poniżej ma charakter wyłącznie **poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji.**

6.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej polisiarczanu pentożanu sodu oraz cystektomii

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej polisiarczanu pentożanu sodu oraz cystektomii w zakresie zbieżnych punktów końcowych. W Załączniku 20 niniejszego raportu przedstawiono wyniki badań retrospektywnych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo cystektomii. Dane te zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego polisiarczanu pentożanu sodu z leczeniem chirurgicznym tj. cystektomią.

Tabela 12. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs cystektomia

Interwencja	Badanie	Liczebność w analizowanym ramieniu	Prezentacja wyników	Wartość wyjściowa		OB [mies.]	Wartość końcowa		Zmiana względem wartości wyjściowej	p*
				N	Wynik		N	Wynik		
Liczba mikcji na dzień										
PPS	Mulholland 1990	54	Średnia	54	bd	3	54	bd	-1	bd
Cystektomia	Kim 2014	40	Mediana (IQR)	40	21,3 (15,8; 24,8) Średnia: 20,63 (SD=6,92)*	6	40	9,5 (7,1; 14,8) Średnia: 10,47 (SD=5,92)*	-10,16^&	p<0,001
	Linn 1998**	Grupa 1: 17	Średnia (SE)	17	24 (2)	6	17	8 (1)	-16&	p<0,001
	Linn 1998**	Grupa 2: 6	Średnia (SE)	6	28 (2)	6	6	6 (1)	-22&	p<0,001
	Queissert 2022	27	Średnia (SD)	26	25,3 (7,0)	171**	26	5,7 (2,0)	-19,6&	bd
Nokturia										
PPS	Mulholland 1990	54	Średnia	54	bd	3	54	bd	-0,8	bd
Cystektomia	Kim 2014	40	Mediana (IQR)	40	4,7 (3,1; 6,0) Średnia: 4,6 (SD=2,23) ‡	6	40	1,7 (1,0; 2,7) Średnia: 1,8 (SD=1,31) ‡	-2,8^&	p=0,002
	Linn 1998**	Grupa 1: 17	Średnia (SE)	17	7 (1)	6	17	2 (1)	-5&	p<0,001
	Linn 1998**	Grupa 2: 6	Średnia (SE)	6	6 (1)	6	6	1 (1)	-5&	p<0,001
	Queissert 2022	27	Średnia	26	8,2 (3,3)	171**	26	1,4 (1,0)	-6,8&	bd
Objętość moczu na mikcję										
PPS	Mulholland 1990	54	Średnia	54	bd	3	54	bd	9,8	bd
	Parsons 1993	74	Średnia	74	bd	3	74	bd	20,4	bd
Cystektomia	Kim 2014	40	Mediana (IQR)	40	109,0 (70,5; 188,9)	6	40	201,0 (92,0; 248,0)	-	0,015

*Względem wartości wyjściowej; **Mediana dla najdłuższego okresu obserwacji dostępnego w badaniu, niemniej jednak przedstawione wyniki odnoszą się do najkrótszego okresu pooperacyjnego; [‡]Średnia została oszacowana z mediany i IQR zakładając normalność rozkładów danych, oszacowane na podstawie X. Wan, W. Wang, J. Liu and T. Tong *Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range* BMC Medical Research Methodology 2014, 14:135; [^]Średnia zmiana; [&]Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{‡‡}W publikacji *Linn 1998* przy wartościach dotyczące częstości mikcji oraz nokturii podano jednostkę ml. Autorzy niniejszej analizy założyli, iż podane wartości oznaczają liczbę mikcji na dzień oraz na noc.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż obie porównywane interwencje skutkują istotną poprawą w zakresie zmniejszenia liczby mikcji na dzień, zmniejszania częstości nokturii oraz zwiększenia objętości moczu na mikcję. Zastosowanie obu interwencji wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, jednakże ich charakter jest odmienny ze względu na fakt, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie inwazyjne).

Obie interwencje wiązały się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych/powikłań pooperacyjnych, jednakże biorąc pod uwagę, iż technologie te stanowią zupełnie inne procedury medyczne (leczenie farmakologiczne/leczenie chirurgiczne) raportowane zdarzenia miały odmienny charakter. Jednakże, na podstawie zgromadzonych danych można stwierdzić, iż leczenie chirurgiczne niesie za sobą ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań (w tym tych wymagających wydłużenia czasu hospitalizacji, konieczności reoperacji), czego nie doświadczają chorzy stosujący PPS.

Podsumowując, ze względu na istotną heterogeniczność kliniczną badań włączonych do analizy, wynikającą zarówno z różnic w zakresie populacji włączonych do badań, odmienny charakter interwencji, pewnych rozbieżności w okresie leczenia/obserwacji zdecydowano o odstąpieniu od wnioskowania porównawczego ograniczając się do zestawienia danych klinicznych w zakresie części zbieżnych punktów końcowych bez wyraźnego wnioskowania odnośnie do przewagi którejkolwiek z badanych terapii.

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ POLISIARCZANU PENTOŻANU SODU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŚRÓDMIĄŻSZOWYM ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej produktu leczniczego elmiron® (polisiarczan pentożanu sodu) autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki 4 badań retrospektywnych, opracowanych na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): *Sand 2008* [41], *Nickel 2008a* [42], *Nickel 2008b* [43] oraz *Nickel 2009* [44]. Wyniki z badań retrospektywnych, w których analizowano stosowanie polisiarczanu pentożanu sodu w dawce 300 mg/dzień w analizowanej populacji pacjentów odnoszą się do istotnych aspektów związanych z jakością życia.

W zidentyfikowanych badaniach nie analizowano aspektów związanych z oceną bezpieczeństwa polisiarczanu pentożanu sodu.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianych badań, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.5).

7.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki zaraportowane w badaniach: *Sand 2008*, *Nickel 2008a*, *Nickel 2008b* oraz *Nickel 2009* z zakresu oceny skuteczności PPS podczas 32 tygodni obserwacji.



Tabela 13. Skuteczność kliniczna na podstawie badań retrospektywnych (Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009)

Punkt końcowy/Populacja			Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI); wartość p [^]
Kwestionariusz satysfakcji pacjenta	Leczenie PPS jako niezwykle zadawalające, bardzo zadawalające lub zadawalające	Populacja ogółem	Sand 2008	32 tyg.	115	69 (60,0)	6,27 (2,53; 15,52) p<0,0001
		Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			47	39 (83)	
		Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			64	28 (43,8)	
	Leczenie PPS korzystne w zwalczaniu objawów IC/BPS	Populacja ogółem			115	85 (73,9)	6,17 (2,60; 14,61) p<0,0001
		Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			47	37 (78,7)	
		Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			64	24 (37,5)	
	Rekomendowanie leczenia PPS innym	Populacja ogółem			116	87 (75,0)	2,73 (1,05; 7,10) p=0,0466
		Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			47	40 (85,1)	
		Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			65	44 (67,7)	
	Leczenie PPS przynoszące większą ulgę w objawach niż uprzednio stosowane leczenie	Populacja ogółem			78	46 (59)	4,79 (1,64; 14,02) p=0,0038
		Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			29	23 (79,3)	
		Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			45	20 (44,4)	



Punkt końcowy/Populacja		Badanie	Okres obserwacji	N	Wartość baseline, średnia (SD)	Wartość końcowa	Średnia zmiana (SD); wartość p
ICSI (ang. <i>O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index</i>)	Populacja ogółem	<i>Nickel 2008a</i>	8 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,16 (3,68); p<0,0001
			16 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,32 (4,25); p<0,0001
			24 tyg.	124	12,3 (3,49)	bd	-2,81 (4,53); p<0,0001
			32 tyg.	117	12,3 (3,49)	bd	-2,97 (4,66); p<0,0001
	Pacjenci leczeni ≤6 mies.	<i>Nickel 2008b</i>	32 tyg.	57	bd	bd	3,97 (0,59) ^{^^} ; p=0,0472&
	Pacjenci leczeni ≥24 mies.			46	bd	bd	2,15 (0,70) ^{^^}
	Populacja ogółem	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	112	12,4	9,4	p<0,0001
MOS SexFn		<i>Nickel 2008a</i>	8 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	6,70 (29,15); p=0,0223
			16 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	8,10 (30,11); p=0,0061
			24 tyg.	121	56,1 (37,96)	bd	9,94 (30,48); p<0,0009
			32 tyg.	109	56,1 (37,96)	bd	8,9 (32,9); p=0,0054
<i>MOS Short Form (SF)-12 QOL: obszar fizyczny</i>	Populacja ogółem	<i>Nickel 2008a</i>	32 tyg.	123	41,7 (11,1)	bd	1,2 (8,8); NS
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	49	42,2	47,3	p<0,0001
	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie		32 tyg.	68	bd	bd	-1,3; p<0,0001
<i>MOS Short Form (SF)-12 QOL: obszar psychiczny</i>	Populacja ogółem	<i>Nickel 2008a</i>	32 tyg.	123	45,9 (10,99)	bd	0,2 (11,6); NS
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	49	46,8	49,1	2,4; p=0,1634
	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	68	bd	bd	-1,6; p=0,2638
ICPI (ang. <i>O'Leary-Sant IC Problem Index</i>)	Pacjenci leczeni ≤6 mies.	<i>Nickel 2008b</i>	32 tyg.	57	bd	bd	3,94 (0,56) ^{^^} ; p=0,0117&
	Pacjenci leczeni ≥24 mies.			46	bd	bd	1,77 (0,63) ^{^^}
Skala Medical Outcomes Study Sleep	Populacja ogółem	<i>Nickel 2009</i>	32 tyg.	117	57,9	63,9	6,0 (1,8) ^{^^} ; p=0,0011
	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie*			48	bd	bd	11,8 (3,2) ^{^^} ; p=0,0055#



Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	64	bd	bd	1,6 (2,0)^
*Uzyskanie co najmniej 30% redukcji w skali ICSI; ^podane przez autorów badania Sand 2008 dla porównania pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie; ^^SEM; & Dla porównania pacjentów leczonych ≤6 mies. z pacjentami leczonymi ≥24 mies.; #Dla porównania pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie				

Celem badania *Sand 2008* była ocena związku pomiędzy redukcją objawów a satysfakcją z leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu w analizowanej populacji pacjentów. W badaniu wykazano, że redukcja objawów związanych z IC/BPS wiązała się z istotnie wyższą satysfakcją pacjentów z leczenia przy zastosowaniu PPS. W porównaniu z pacjentami, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, pacjenci, u których odnotowano $\geq 30\%$ redukcję w skali ICSI byli bardziej zadowoleni z leczenia PPS, częściej oceniali leczenie PPS jako przynoszące większe korzyści w zwalczaniu objawów IC/BPS, częściej rekomendowali leczenie PPS innym osobom oraz częściej oceniali leczenie PPS jako przynoszące większą ulgę w objawach niż uprzednio stosowane terapie. W przypadku ogólnej populacji pacjentów odsetek osób, które zaleciłyby leczenie przy zastosowaniu PPS innym osobom wynosił 75%.

Celem analizy *Nickel 2008a* było zbadanie związku pomiędzy redukcją objawów związanych z IC/BPS a funkcjonowaniem seksualnym u pacjentów z IC/BPS leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień.

W pracy *Nickel 2008a* u pacjentów odnotowano statystycznie znaczącą poprawę w zakresie objawów i funkcjonowania seksualnego w 8, 16, 24 i 32 tygodniu badania ocenianych za pomocą kwestionariusza *MOS SexFn*. U pacjentów leczonych PPS średnia zmiana wyniku wskaźnika ICSI w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $-2,97$ ($SD = 4,66$; $p < 0,0001$) w 32 tyg. badania. Natomiast średnia zmiana w 32 tyg. badania w zakresie oceny funkcjonowania seksualnego wyniosła 8,9 względem wartości wyjściowej ($SD = 32,9$; $p = 0,0054$). Ponadto autorzy publikacji *Nickel 2008a* wykazali, iż redukcja nasilenia objawów w skali ICSI umiarkowanie koreluje z poprawą oceny funkcji seksualnych od wartości wyjściowych do końca badania ($r = -35$; $p = 0,0002$). Zaobserwowano również istotną dodatnią korelację między średnią zmianą oceny funkcjonowania seksualnego a fizycznym i psychicznym komponentem kwestionariusza SF-12 ($r = 0,46$; $p < 0,0001$ dla obszaru fizycznego, $r = 0,29$; $p = 0,0023$ dla obszaru psychicznego).

W przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja wskaźnika ICSI; $n = 47$; 44%) średnia zmiana wyniku w zakresie funkcjonowania seksualnego wynosiła 19,8 ($SE = 4,69$). Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ($n = 59$; 56%) średnia zmiana w odniesieniu do funkcjonowania seksualnego wynosiła: $-0,49$ ($SE = 4,17$).

W pracy *Nickel 2008b* celem było zbadanie czy krótszy czas do rozpoczęcia leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu po zdiagnozowaniu IC/BPS wiąże się z większą poprawą objawów. Wykazano wyższość wczesnego rozpoczęcia terapii (≤ 6 mies.) względem późnego rozpoczęcia leczenia (≥ 24 mies.) zarówno w odniesieniu do nasilenia objawów (ICSI), jak również w odniesieniu do wskaźnika ICPI, który ocenia, jak bardzo pacjenta niepokoją objawy związane z IC/BPS. Podobne zależności zareportowano w odniesieniu do innych czasów od diagnozy IC/BPS do rozpoczęcia leczenia PPS: ≤ 3 mies. vs ≥ 24 mies., ≤ 3 mies. vs ≥ 36 mies., ≤ 6 mies. vs ≥ 36 mies.).

Autorzy badania *Nickel 2009* odnotowali wejściowo dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem snu a fizycznym i psychicznym komponentem kwestionariusza SF-12 ($r = 0,43$ oraz $r = 0,37$; $p < 0,0001$). U pacjentów zareportowano znamienne statyczną poprawę w ocenie nasilenia objawów w skali ICSI oraz oceny snu w 32 tyg. badania. W przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja wskaźnika ICSI; $n = 48$; 43%) średnia zmiana oceny snu wynosiła 11,8 (22,4). Natomiast w podgrupie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ($n = 64$; 57%) średnia zmiana w odniesieniu do oceny snu wynosiła: 1,6 (15,7). Ponadto redukcja w zakresie nasilenia objawów w skali ICSI korelowała z poprawą oceny snu od wartości wyjściowych do końca badania ($r = -0,33$; $p = 0,0003$). W 32 tyg. badania u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wystąpiła znacząca poprawa w fizycznym komponentie kwestionariusza SF-12 w porównaniu z wartością wyjściową (średnia zmiana wyniku wyniosła 5,1; $p < 0,0001$).

8. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla polisiarczanu pentożanu sodu pochodzące z badań długoterminowych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania długoterminowe, w których opisano wyniki leczenia polisiarczanem pentożanu sodu u dorosłych pacjentów z śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego: *Hanno 1997* [45] oraz *Jepsen 1998* [46]. Zarówno w publikacji *Hanno 1997*, jak i publikacji *Jepsen 1998* populację pacjentów w badaniach stanowili chorzy po wcześniejszym, standardowym leczeniu.

Szczegółowe charakterystyki wyżej wymienionych badań zostały przedstawione w Załączniku 16.5.

8.1. Skuteczność praktyczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności polisiarczanu pentożanu sodu w analizowanej populacji pacjentów na podstawie badań *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*.



Tabela 14. Skuteczność praktyczna polisiarczanu pentożanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z IC (Hanno 1997, Jepsen 1998)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	N	Wartość <i>baseline</i> , średnia (SEM)	Zmiana względem <i>baseline</i> , średnia (SEM)
Skala nasilenia bólu/dyskomfortu*	Hanno 1997	17 mies.	PPS	-	1504	6,9 (0,1)	4,6 (0,1)
Skala nasilenia parcia na mocz**	Hanno 1997	11 mies.	PPS	-	1576	2,3 (bd)	1,6 (bd)
Częstość oddawania moczu	Hanno 1997	17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: 8-24	1084	14,2 (0,1)	12,4 (0,2)
Nokturia	Hanno 1997	11 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: 3-10	1077	5,4 (0,1)	4,0 (0,1)
		17 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: >10	134	18,1 (0,6)	9,1 (0,6)
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Populacja	N	n (%)	
GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Hanno 1997	35 mies.	PPS	Ogółem	1416	42%-62%	
		35 mies.	PPS	Pacjenci, u których odnotowano wystąpienie poprawy mniejszej niż umiarkowanej podczas leczenia DMSO	287	50,5%	
		35 mies.	PPS	Pacjenci, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź podczas leczenia DMSO	56	80,4%	
	Jepsen 1998	>18 mies.	PPS-C18	Pacjenci stosujący PPS powyżej 18 miesięcy	97	6 (6,2)	
		<18 mies.	PPS	Pacjenci stosujący PPS poniżej 18 miesięcy	75	14 (18,7)	
	Ból#	35 mies.	PPS	-	1404	42%-60%	
	Parcie na mocz	0-5 mies.	PPS	-	1409	35%	
		>29 mies.	PPS	-	1409	56%	



Skala nasilenia bólu/dyskomfortu	Hanno 1997	0-5 mies.	PPS	-	1504	50%
		>17 mies.	PPS	-	1504	58%
Skala nasilenia parcia na mocz	Hanno 1997	0-5 mies.	PPS	-	1576	47%
		17 mies.	PPS	-	1576	55%
Częstość oddawania moczu^	Hanno 1997	17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: 8-24	1084	47%
		17 mies.	PPS	Populacja z wyjściową liczbą mikcji/dzień: >24	320	78%
Nokturia	Hanno 1997	11 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: 3-10	1077	67%
		17 mies.	PPS	Pacjenci z wyjściową liczbą mikcji/noc: >10	134	83%

*Skala 1-10; **Skala 0-3; ^3 lub mniej mikcji/dzień, #Umiarkowana lub lepsza/znacząca poprawa

Na podstawie danych z długoterminowego badania *Hanno 1997* wykazano, że stosowanie polisiiarczanu pentozanu sodu jest związane z uzyskaniem poprawy w zakresie typowych objawów śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. Niektóre objawy ulegały poprawie w ciągu pierwszych 5 miesięcy stosowania PPS, jednak większość objawów dalej wykazywała poprawę zarówno w zakresie stopnia nasilenia, jak również w zakresie odsetka osób pozytywnie reagujących na leczenie w ciągu 1-2 lat. Natomiast w populacjach pacjentów otrzymujących przedłużone leczenie polisiiarczanem pentozanu sodu >90 miesięcy nie odnotowano dalszej poprawy, jak również pogorszenia wartości objawów.

W przypadku oceny niektórych objawów: nasilenie bólu i parcie na mocz oraz częstość oddawania moczu dla populacji pacjentów z wyjściową liczbą mikcji/dzień: >24 najwyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie odnotowano w 6-11 miesiącu leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu, z brakiem poprawy lub pogorszenia w kolejnych miesiącach.

W ocenie innych punktów z zakresu skuteczności: ogólnej poprawy w zakresie objawów, ogólnej poprawy w zakresie nasilenia bólu oraz ogólnej poprawy w zakresie parcia na mocz (ang. *Global Response Assessment*), najwyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła pozytywna odpowiedź na leczenie odnotowano dopiero po 23-29 miesiącach leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu.

W publikacji *Jepsen 1998* do końca okresu badania 11 (11,3%) pacjentów nadal przyjmowało polisiiarczan pentozanu sodu, a 6 pacjentów (6,2%) stosowało PPS nieprzerwanie przez ponad 18 miesięcy. U 3 pacjentów (3%), którzy przerwali leczenie odnotowano długoterminową remisję. Ponadto u 15% pacjentów stosujących PPS odnotowano remisję przez znaczny okres czasu. Na podstawie długoterminowej oceny wykazano, iż ok. 6,2%-18,7% pacjentów z IC/BPS uzyskało korzyści ze stosowania polisiiarczanu pentozanu sodu.

W badaniu *Jepsen 1998* nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a wiekiem, czasem trwania IC, ogólnym nasileniem bólu, bólem przy oddawaniu moczu, bólem podbrzusza, bólem krocza, parciem na mocz, zaburzeniami snu, pogorszeniem objawów związanych z chodzeniem, dyspareunią, nocną oraz dzienną częstością oddawania moczu. Odnotowano natomiast istotną statystycznie ujemną korelację ($p=0,0439$) pomiędzy stałym bólem ocenianym wejściowo a czasem trwania leczenia. Ponadto nie odnotowano korelacji pomiędzy czasem trwania leczenia a parametrami histologicznymi oraz wynikami badania endoskopowego (obecność wrzodu Hunnera, pojemność pęcherza moczowego, obecność szczelin, blizn i wybroczyn po hydrodystensji).

8.2. Bezpieczeństwo

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa PPS w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 15. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentozanu sodu (*Hanno 1997*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zgony	<i>Hanno 1997</i>	60 mies.	PPS	2809	7 (0,25)*
	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	3 (3,5)*
Łysienie	<i>Hanno 1997</i>	60 mies.	PPS	2810	110* (3,9)
Biegunka			PPS	2810	104* (3,7)
Nudności			PPS	2810	104* (3,7)
Ból głowy			PPS	2810	81* (2,9)
Wysypka			PPS	2810	70* (2,5)
Niestrawność			PPS	2810	59* (2,1)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Nieprawidłowe wyniki w badaniach czynności wątroby			PPS	2810	56* (2,0)
Ból brzucha			PPS	2810	54* (1,9)
Zawroty głowy			PPS	2810	31* (1,1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W długoterminowym badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła <4%. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było łysienie (3,91%). Występowanie łysienia było odwracalne wraz ze zmniejszeniem dawki PPS lub przerwaniem leczenia.

W trakcie trwania badania *Hanno 1997* odnotowano 7 zgonów, natomiast w badaniu *Jepsen 1998* odnotowano wystąpienie 3 zgonów. W obu próbach klinicznych zgony nie miały związku z zastosowanym leczeniem.

Autorzy publikacji *Jepsen 1998* wskazali, że u żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia trombocytopenii, leukopenii, anemii oraz zaburzenia krzepnięcia.

W publikacji *Jepsen 1998* nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Jepsen 1998* autorzy przedstawili natomiast poszczególne zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia. Informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które były powodem przerwania leczenia zamieszczono poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia (*Jepsen 1998*)

Przerwanie leczenia z powodu poszczególnych AEs	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Utrata włosów	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
Biegunka			PPS	86	1 (1,2)*
Nudności			PPS	86	6 (7)*
Ból głowy			PPS	86	1 (1,2)*
Zawroty głowy			PPS	86	3 (3,5)*
Wzdęcia			PPS	86	3 (3,5)*
Ból żołądka			PPS	86	1 (1,2)*
Ból miednicy			PPS	86	1 (1,2)*
Drętwienie			PPS	86	1 (1,2)*
Nieokreślona reakcja alergiczna			PPS	86	1 (1,2)*
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej			PPS	86	2 (2,3)*
Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy			PPS	86	1 (1,2)*

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, które przyczyniło się do przerwania leczenia były nudności, które odnotowano u 6 pacjentów.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów z IC.

Tabela 17. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentozanu sodu (*Hanno 1997*, *Jepsen 1998*)

Punkt końcowy	Przyczyny przerwania leczenia	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia	Ogółem	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	2112 (75,2)*
	AEs	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	432 (15,4)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	16 (18,6)*

Punkt końcowy	Przyczyny przerwania leczenia	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
	Brak możliwości powrotu	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	154 (5,5)*
	Brak skuteczności leczenia	<i>Hanno 1997</i>	>60 mies.	PPS	2809	636 (22,6)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	40 (46,5)*
	Nawrót objawów	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	15 (17,4)*
	Duży koszt leczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	12 (13,9)*
	Brak ubezpieczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	4 (4,7)*
	Oczekiwanie na zatwierdzenie	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
	Remisja	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	3 (3,5)*
	Nieznane	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	10 (11,6)*
	Inne przyczyny	<i>Hanno 1997</i> [^]	>60 mies.	PPS	2809	745 (26,5)*
		<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	1 (1,2)*
	Kontynuacja leczenia	<i>Jepsen 1998</i>	116 mies.	PPS	86	11 (12,8)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Nieprzyjęcie badanego leku, przejście na inne leczenie, zmiana lekarzy, powody finansowe, przeniesienie, chirurgia, nieznane

Zarówno w badaniu *Hanno 1997*, jak i w badaniu *Jepsen 1998* najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności leczenia. Odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności leczenia wynosiły: 22,6% w publikacji *Hanno 1997* oraz 46,5% w próbie klinicznej *Jepsen 1998*.

W badaniu *Jepsen 1998* najwyższy odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia (81,3%). U 11 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie PPS nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego.



Tabela 18. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiarczanu pentożanu sodu (Hanno 1997)

Badanie	Okres obserwacji	I	N (%)	Przerwanie leczenia ogółem, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu braku możliwości powrotu, n (%)	Zgony, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, n (%)	Przerwanie leczenia z innych przyczyn [^] , n (%)
Hanno 1997	0-3 mies.	PPS	1412 (50)	1239 (87,7)*	297 (21)*	90 (6,4)*	2 (0,14)*	381 (27)*	407 (28,8)*
	3-6 mies.	PPS	330 (12)	266 (80,6)*	40 (12,1)*	15 (4,5)*	1 (0,3)*	90 (27,3)*	102 (30,9)*
	6-12 mies.	PPS	353 (13)	255 (72,2)*	30 (8,5)*	19 (5,4)*	0	99 (28)*	89 (25,2)*
	12-18 mies.	PPS	166 (6)	110 (66,3)*	19 (11,4)*	10 (6)*	1 (0,6)*	24 (14,5)*	46 (27,7)*
	18-24 mies.	PPS	116 (4)	76 (65,5)*	14 (12,1)*	4 (3,4)*	0	19 (16,4)*	33 (28,4)*
	24-36 mies.	PPS	149 (5)	78 (52,3)*	14 (9,4)*	6 (4)*	3 (2)*	16 (10,7)*	32 (21,5)*
	36-48 mies.	PPS	88 (3)	42 (47,7)*	9 (10,2)*	8 (9,1)*	0	3 (3,4)*	14 (15,9)*
	48-60 mies.	PPS	67 (2)	26 (38,8)*	6 (9)*	2 (3)*	0	3 (4,5)*	13 (19,4)*
	60+ mies.	PPS	128 (5)	20 (15,6)*	3 (2,3)*	0	0	1 (0,8)*	9 (7)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ Nieprzyjęcie badanego leku, przejście na inne leczenie, zmiana lekarzy, powody finansowe, przeniesienie, chirurgia, nieznane

W badaniu *Hanno 1997* najwyższe odsetki pacjentów przerywających leczenie odnotowano przed w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W okresie obserwacji 0-3 miesięcy 1239 pacjentów przerwało leczenie, z kolei w okresie 3-6 miesięcy 266 pacjentów przerwało leczenie.

Tabela 19. Bezpieczeństwo: przyczyny przerywania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentożanu sodu (*Jepsen 1998*)

Punkt końcowy	Przyczyny przerywania leczenia	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia	Brak skuteczności leczenia	Jepsen 1998	<3 mies.	PPS	22	11 (50)*
			>3 mies.	PPS	64	29 (45,3)*
	Nawrót objawów		<3 mies.	PPS	22	2 (9,1)*
			>3 mies.	PPS	64	13 (20,3)*
	AEs		<3 mies.	PPS	22	9 (40,9)*
			>3 mies.	PPS	64	7 (10,9)*
	Duży koszt leczenia		<3 mies.	PPS	22	2 (9,1)*
			>3 mies.	PPS	64	10 (15,6)*
	Brak ubezpieczenia		<3 mies.	PPS	22	1 (4,5)*
			>3 mies.	PPS	64	3 (4,7)*
	Oczekiwanie na zatwierdzenie		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	1 (1,6)*
	Remisja		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	3 (4,7)*
	Nieznane		<3 mies.	PPS	22	1 (4,5)*
			>3 mies.	PPS	64	9 (14,1)*
	Inne przyczyny		<3 mies.	PPS	22	0
			>3 mies.	PPS	64	1& (4,5)*
	Kontynuacja leczenia		<3 mies.	PPS	22	nd
			>3 mies.	PPS	64	11 (17,2)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Niektórzy pacjenci raportowali więcej niż jeden powód

W badaniu *Jepsen 1998* wyższe odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie z różnych przyczyn obserwowano w grupie leczonej PPS>3 miesięcy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii PPS zaprezentowane w badaniach długoterminowych odzwierciedlają profil bezpieczeństwa przedstawiony w Charakterystyce Produktu Leczniczego elmiron®.

9. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO ELMIRON®

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy elmiron®) w leczeniu dorosłych chorych na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania leku elmiron®.

9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem elmiron® (polisiiarczan pentozanu sodu).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [4] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku elmiron®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [52].

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL elmiron®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego elmiron® [52].

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w literaturze z badań klinicznych polisiiarczanu pentozanu sodu zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości przy zastosowaniu następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego elmiron® [52]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia		+				
	Grypa		+				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość			+			
	Wybroczyny			+			
	Krwotok			+			
	Leukopenia			+			
	Trombocytopenia			+			
	Zaburzenia krzepnięcia						+
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na światło			+			
	Reakcje alergiczne						+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt			+			
	Przyrost masy ciała			+			
	Zmniejszenie masy ciała			+			
Zaburzenia psychiczne	Silna labilność emocjonalna/depresja			+			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy		+				
	Ból głowy		+				
	Zwiększona potliwość			+			
	Zaburzenia smaku			+			
	Bezsenna			+			
	Hiperkineza			+			
	Parestezja			+			
Zaburzenia ucha	Szum w uszach			+			
Zaburzenia oka	Łzawienie			+			
	Niedowidzenie			+			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność			+			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka		+				
	Nudności		+				
	Dyspepsja		+				
	Bóle brzucha		+				
	Powiększenie brzucha		+				
	Krwawienie z odbytu		+				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaparcia			+			
	Wymioty			+			
	Niestrawność			+			
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów			+			
	Owrzodzenie jamy ustnej			+			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk obwodowy		+				
	Łysienie		+				
	Wysypka			+			
	Powiększenie znamion			+			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców		+				
	Ból mięśni			+			
	Ból stawów			+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częste oddawanie moczu		+				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oślabienie		+				
	Ból miednicy		+				
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby						+

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych są ból głowy, zawroty głowy i zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha i krwawienie z odbytu. Zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu były pod względem jakościowym i ilościowym porównywalne do zdarzeń zgłaszanych w trakcie stosowania placebo.

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO-UMC i URPLWMIpB

Na stronach EMA, WHO-UMC oraz URPLWMIpB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (produkt leczniczy elmiron®).

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA rejestrowano zaburzenia oczu po stosowaniu leku elmiron®. FDA rekomenduje potrzebę podjęcia działań monitorujących w tym zakresie [53]. W opracowanym przez FDA badaniu oceniono przypadki dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych ze zmianami barwnikowymi siatkówki, które wystąpiły w trakcie leczenia polisiiarczanem pentozanu sodu zgłaszane do amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Adverse Event Reporting Systems*, FAERS), opublikowane przypadki i badania epidemiologiczne (Lardieri 2021 [56]). Na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, w publikacji Lardieri 2021 nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiiarczanu pentozanu sodu a zmianami

barwnikowymi siatkówkami. Podobne wnioski przedstawili autorzy publikacji *Proctor 2023* [57], wskazując na brak związku przyczynowego pomiędzy długoterminowym stosowaniem PPS a makulopatią barwnikową u pacjentów ze *śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego*. W przeglądzie *Proctor 2023* przedstawiono hipotezę zakładającą, że czynnikiem wywołującym makulopatię barwnikową jest stan zapalny związany ze *śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego*, a nie stosowanie polisiiarczanu pentozanu sodu.

Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiiarczan pentozanu. Jednakże w większości przypadków pacjenci stosowali polisiiarczan pentozanu długotrwale w dawkach przekraczających zalecaną dawkę. Powołano się na wyniki badania retrospektywnego, w którym mediana długości ekspozycji na polisiiarczan pentozanu u pacjentów z makulopatią barwnikową wynosiła 18,3 lat, w zakresie 3,0–21,9 lat [54].

WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego *elmiron*[®] [55]

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	109
Zaburzenia serca	82
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	42
Zaburzenia ucha i błędnika	44
Zaburzenia endokrynologiczne	19
Zaburzenia oczu	2628
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	763
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	934
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	41
Zaburzenia układu immunologicznego	59
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	200
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1529
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	293
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	103
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	205
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	46
Zaburzenia układu nerwowego	510
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	10
Problemy z produktem	43
Zaburzenia psychiczne	362
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	376
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	98
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	135
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	562

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	24
Procedury chirurgiczne i medyczne	109
Zaburzenia naczyniowe	141

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego elmiron®, aktualne na dzień 22. lipca 2024 r.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
- W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* nie zdefiniowano prospektywnie wielkości próby (ang. *sample size*);
- W publikacjach włączonych do analizy głównej sposób prezentacji otrzymanych wyników był zbyt mało dokładny (brak miar rozrzutu, w przypadku wyników nieistotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami często nie podawano danych na temat wartości p-value). Niedokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów utrudnia agregację danych;
- Brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie z dodatkowymi komparatorami (neuromodulacja nerwów krzyżowych, cystektomia);
- W badaniu *Peters 2007* włączonym po stronie komparatora (neuromodulacja nerwów krzyżowych) część danych odczytano z wykresu za pomocą programu *WebPlotDigitizer 4.5*. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych;
- Badania zidentyfikowane po stronie cystektomii to badania niskiej wiarygodności, bez grupy kontrolnej;
- W badaniach dla komparatorów dodatkowych analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;
- Brak możliwości wnioskowania porównawczego ze względu na istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet. Należy jednocześnie zaznaczyć, że liczebność populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, wynosząca 732 pacjentów, spełnia definicję choroby ultraradkiej [6]. Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napełnianiem pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia). Objawy IC wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, witalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci doświadczający śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego cechują się również niższą produktywnością, co przypisuje się objawom choroby.

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie tej przypadłości. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i ich negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów. Obecnie stosowane opcje terapeutyczne obejmują farmakoterapię doustną, którą należy rozważyć na początkowych etapach leczenia; w następnych liniach leczenia zalecane jest leczenie dopęcherzowe, a w przypadkach najbardziej opornych postaci choroby – leczenie chirurgiczne. Ponadto, do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są amitryptylina oraz hydroksyzyna. Zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC miałyby charakter zastosowania pozarejestracyjnego (*off-label*).

Produkt leczniczy elmiron® został zarejestrowany w Unii Europejskiej, Wielkiej Brytanii oraz Szwajcarii do leczenia IC. W badaniach klinicznych PPS wykazał znaczną redukcję objawów związanych z IC (ból, parcie na pęcherz moczowy, częstotliwość i nokturia). PPS posiada korzystny profil bezpieczeństwa; zarówno rodzaj, jak i ilość zdarzeń niepożądanych są porównywalne z tymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących BSC. Produkt leczniczy elmiron® jest zatem skuteczną i bezpieczną formą farmakoterapii doustnej oraz jedyną farmakoterapią doustną zalecaną w Polsce posiadającą zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC.

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce aktualnie brak jest jakiejkolwiek usystematyzowanej opieki nad pacjentami ze śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC). Eksperci podkreślają, że u większości pacjentów z BPS bez obecności IC, skuteczna może być terapia przeciwbólowa (np. w ramach drabiny analgetycznej i korzystania z poradni leczenia bólu), jednak w przypadku chorych na IC terapia przeciwbólowa może być niewystarczająca. Dodatkowo, aktualnie w Polsce terapię dla chorych na IC nie są refundowane z wyjątkiem leczenia zabiegowego (hydrodystensja i elektrokoagulacja), co sprawia, że większość pacjentów nie jest adekwatnie leczona. Według ekspertów, zapewnienie bezpłatnego dostępu do terapii z zastosowaniem PPS (jako terapii, której skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w licznych badaniach klinicznych), należy uznać, za podstawę wdrożenia skutecznego algorytmu leczenia.

W związku z powyższym należy stwierdzić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu elmiron® umożliwi dostęp pacjentów z IC do skutecznej oraz bezpiecznej terapii. Objęcie tego leku finansowaniem ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet needs*).

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, że zastosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera jest skuteczne (statystycznie istotna różnica pomiędzy PPS a BSC na korzyść interwencji wnioskowanej) w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*).

Ponadto na podstawie przeprowadzonej agregacji danych u pacjentów leczonych PPS wykazano znamienne statystyczną poprawę względem pacjentów leczonych BSC w zakresie:

- Ogólnej poprawy w ocenie badacza (uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała”);
- Oceny poprawy bólu przez pacjenta;

- Skali bólu (wystąpienie co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu przez pacjenta);
- Oceny poprawy parcia na moczu przez pacjenta;
- Wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$.

W pracy *Mulholland 1990* odnotowano pozytywny wpływ zastosowanego leczenia PPS na profil mikcji, chociaż zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC). U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $9,8 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC o $7,6 \text{ cm}^3$. Odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę był wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej BSC (32% vs 24%). Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 60 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 20 cm^3 . Częstość oddawania moczu w nocy również nieco bardziej zmniejszyła się w grupie poddanej terapii PPS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia ($-0,8$ vs $-0,5$).

Również w badaniu *Parsons 1993* zaobserwowano pozytywny wpływ leczenia przy zastosowaniu ocenianej interwencji na profil mikcji. U pacjentów leczonych PPS odnotowano średni wzrost objętości na mikcję o $20,4 \text{ cm}^3$, natomiast u pacjentów otrzymujących BSC odnotowano spadek o $2,1 \text{ cm}^3$. Całkowita dobową objętość moczu wzrosła o 3 cm^3 w grupie PPS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących komparator zmalała o 42 cm^3 . Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami w powyższych punktach końcowych odnoszących się do profilu mikcji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu *Parsons 1993* w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w zakresie poprawy snu. Autorzy publikacji *Parsons 1993* nie przedstawili jednak szczegółowych danych liczbowych w odniesieniu do poprawy snu. Natomiast w przypadku poprawy stosunków płciowych różnica pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PPS a grupą BSC była bliska istotności statystycznej ($p=0,058$).

Przeprowadzone oddzielne przeglądy literatury dla dodatkowych komparatorów (neuromodulacja nerwów krzyżowych, cystektomia) wskazują, na obie alternatywne technologie medyczne są skuteczne w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego. Profil bezpieczeństwa komparatorów wydaje się być dobrze zdefiniowany.

Biorąc pod uwagę cel niniejszego przeglądu jakim jest porównawcza ocena efektywności klinicznej *elmiron*® i wybranych komparatorów należy wskazać, iż biorąc pod uwagę dostępność i jakość danych jak również istotną heterogeniczność kliniczną tj. istotne różnice w zakresie populacji chorych włączonych do badań, różnice w okresie trwania leczenia/obserwacji jak również częściowy brak spójności ocenianych punktów końcowych przeprowadzone zestawienie danych ma wyłącznie charakter poglądowy.

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji został gruntownie oceniony, zarówno w oparciu o dane z badań randomizowanych, jak również z poszerzeniem o wyniki z badań długoterminowych. Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa polisiiarczanu pentozanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC) świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego *elmiron*®. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* była bardzo niska w obu grupach terapeutycznych. Również w długoterminowym badaniu *Hanno 1997* częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i wynosiła $<4\%$. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: łysienie, biegunka, nudności, ból głowy oraz wysypka. Autorzy prób klinicznych *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* podkreślili, iż zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie trwania badań nie różniły się od zdarzeń niepożądanych, które można zaobserwować w dowolnej, losowej populacji w ciągu 3 miesięcy. W opracowanym przez FDA badaniu *Lardieri 2021*, na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiiarczanu pentozanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki. Również w publikacji *Proctor 2023*, na podstawie analizy dostępnej literatury, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy

występowaniem makulopatii barwnikowej u pacjentów ze śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego stosujących długotrwale polisiarczan pentożanu sodu.

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego elmiron® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań obserwacyjnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz badań o niższej wiarygodności. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego elmiron® zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej, w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu: *dziwięciu przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018 oraz Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022 oraz Widyadharma 2022*. Wyniki i wnioski płynące z włączonych do analizy przeglądów systematycznych przedstawiono w Rozdziale 2.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*, w których porównywano PPS z BSC (komparator główny).

Biorąc pod uwagę, brak badań RCT bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory dodatkowe (neuromodulacja nerwów krzyżowych, cystektomia) konieczne było przeprowadzenie dodatkowych, oddzielnych wyszukiwań, które pozwoliłoby na identyfikację badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów.

W procesie wyszukiwania dla neuromodulacji nerwów krzyżowych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, typu *single-blind*, przeprowadzone w metodyce *cross-over*: *Peters 2007*. Natomiast w procesie wyszukiwania dla cystektomii zidentyfikowano 3 badania retrospektywne: *Linn 1998, Kim 2014 oraz Queissert 2022*.

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

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego elmiron®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIR na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów

Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO-UMC. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiiarczanu pentozanu sodu opracowaną przez FDA – *Lardieri 2021* oraz pracę *Proctor 2023*.

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe tj. *Hanno 1997* i *Jepsen 1998*, których wyniki uwzględniono w ramach oceny efektywności praktycznej.

12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

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 [2].

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [6].

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Rozważana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dotyczyła dorosłych chorych z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów 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.

Analizując zbieżność populacji opisanej w ramach wnioskowanego programu lekowego (PL) z próbą chorych, w której oceniono efektywność kliniczną *elmiron*[®] można stwierdzić, iż w zidentyfikowanych badaniach włączono pacjentów z mniejszą niż zapisaną w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego liczbą mikcji (co najmniej 15 mikcji / dobę). Do badań włączano natomiast pacjentów, u których liczba mikcji/dzień wynosiła co najmniej 10 w badaniu *Mulholland 1990* oraz co najmniej 8 w badaniu *Parsons 1993*.

W przypadku pozostałych kryteriów kwalifikacji do PL po przeanalizowaniu zbieżności z populacją włączoną do badań nie stwierdzono istotnych różnic.

Do badań włączano pacjentów ≥ 18 roku życia. W odniesieniu do wnioskowanej populacji uwzględniającej pacjentów z IC z obecnością glomerulacji albo wrzodów Hunnera: w pracy *Mulholland 1990* do eksperymentu włączano pacjentów, którzy zostali poddani badaniu cystoskopowemu w znieczuleniu wykazującym krwawe wybroczyny lub wrzody. W badaniu *Parsons 1993* pacjenci zostali zrekrutowani na podstawie pojemności pęcherza moczowego, liczby mikcji/dzień, objętości wydalanego moczu oraz nokturii. Pacjenci niespełniający

jednego lub dwóch z powyższych kryteriów musieli odczuwać ból i/lub umiarkowane parcie na mocz, posiadać negatywny wynik badania cytologii moczu oraz przejść badanie cystoskopowe wykazujące krwawe wybroczyny oraz krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza.

W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* obecność wrzodów Hunnera odnotowano u $\leq 8\%$ pacjentów. W przypadku badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* częstość występowania krwawych wybroczyn była zróżnicowana w zależności od ich liczby (niewiele, umiarkowanie, dużo). U 40-50% pacjentów odnotowano wystąpienie umiarkowanej liczby krwawych wybroczyn.

W badaniach *Parsons 1993* oraz *Mulholland 1990* nie przedstawiono danych na temat dziennej oraz nocnej częstości oddawania moczu. W obu pracach podano jedynie dane na temat wyjściowej pojemności pęcherza moczowego.

Do badania *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* włączano pacjentów przeważnie z ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby (5,8-7,4 lat), u których odnotowano wystąpienie niepowodzenia leczenia po wcześniejszej terapii standardowej z zastosowaniem takich leków jak dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych

Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) były stosunkowo niewielkie, nieprzekraczające 100 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Zdecydowanie stwierdzić należy, że wyniki badań klinicznych włączonych do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja z badań *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* ma duże odniesienie do populacji generalnej.

Dawkowanie i sposób podania interwencji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego jest w pełni zgodny z dawkowaniem tego leku we wnioskowanym Programie Lekowym dla produktu leczniczego *elmiron*[®].

Okres leczenia w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* wynosił: 3 miesiące. Dostępne były również wyniki analiz długoterminowych: *Hanno 1997* oraz *Jepsen 1998*, stąd należy uznać, iż długoterminowa skuteczność PPS w dawce 300 mg/dzień jest dobrze udokumentowana.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego *elmiron*[®] w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Badania włączone do niniejszej analizy, tj. *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*, były wielośrodowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* kody randomizacji były generowane komputerowo. We wszystkich próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą *superiority*.

W dwóch włączonych próbach klinicznych (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według narzędzia RoB2. Dwa zidentyfikowane badania kliniczne (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie RoB2 – są to poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiano dla populacji ITT (*intention-to-treat*), z wyjątkiem oceny punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych w badaniu *Parsons 1993*.

Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach (*Mulholland 1990*, *Parsons 1993*) wynosił 3 miesiące.

W pracach *Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993* przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania z uwzględnieniem analizowanych grup terapeutycznych.

13. ZAŁĄCZNIK A - METODYKA

13.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3, 4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [5];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

13.2. Metody identyfikacji badań

13.2.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy *elmiron*®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby przez platformę Ovid:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*)

Strategię wyszukiwania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w Rozdziale 14.1. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 12.07.2024 r.

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K., J.P.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (W.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO zostaną przedstawione w rozdziale „Opublikowane przeglądy systematyczne” do niniejszego dokumentu.

13.2.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych (przez platformę Ovid):
 - MEDLINE;
 - *Cochrane Library* (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo spełniających kryteria włączenia doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 14.1. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 12.07.2024 r.

Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo poprzez: (1) wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie (2) selekcję pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K., J.P.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (W.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

13.2.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „elmiron OR pentosan sulfuric poliesther OR pentosan polysulfate”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2024 r.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov odnaleziono 12 rekordów, spośród których 6 posiadających status badań zakończonych (completed, w tym 1 z wynikami), 1 badanie bez rozpoczętego procesu rekrutacji (*not yet recruiting*), 3 z rozpoczętą fazą rekrutacji (recruiting), 2 przerwane z wynikami (terminated, w tym 1 z wynikami).

Zidentyfikowano jedno badanie, które zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu w dodatkowej analizie efektywności klinicznej: badanie *Nickel 2015* (NCT00086684).

W wyniku przeszukiwania rejestru clinicaltrialsregister.eu na dzień 12.07.2024 r. odnaleziono 4 rekordy, spośród których żaden nie odnosił się do ocenianej interwencji w populacji dorosłych pacjentów z IC.

13.3. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w Załączniku.

13.4. Ocena jakości danych

13.4.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały

zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w Załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.3) [17] oraz publikacji *Sterne 2019* [16].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [16, 17].

Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach

prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [10].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 22.

13.4.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

13.5. Analiza ilościowa

13.5.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [8, 11, 12].

13.5.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

13.5.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

13.6. Metaanaliza statystyczna

13.6.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [5]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

13.6.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [5] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [5]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi

w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

13.6.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [5]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [5, 15].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

13.6.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;

- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

13.7. Zestawienie danych

W przypadku porównania z dodatkowymi komparatorami (neuromodulacja nerwów krzyżowych oraz cystektomia) ze względu na charakter odnalezionych prac (badania bez grupy kontrolnej, badanie RCT bez odpowiedniego komparatora umożliwiającego przeprowadzenie porównania statystycznego) nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. Ze względu na brak grup kontrolnych/brak odpowiednich grup kontrolnych w badaniach nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy). W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy. W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem baseline.

14. ZAŁĄCZNIK B – STRATEGIA WYSZUKIWANIA

14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) – elmiron® (polisiiarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Elmiron.af.	56
2.	Pentosan Sulfuric Polyester/	817
3.	(Polyester, Pentosan Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosan or Pentosane Sulfuric Polyester or Polyester, Pentosane Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosane or Xylan Sulfate or Sulfate, Xylan or Polypentose Sulfate or Sulfate, Polypentose or Polysulfated Xylan or Xylan, Polysulfated or Fibrocid or Hemoclar or HOE-BAY-946 or HOE BAY 946 or HOE-BAY 946 or BAY-946 or BAY 946 or HOE-946 or HOE 946 or Xylan SP54 or SP54, Xylan or Pentosan Polysulphate Sodium or Polysulphate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulphate or Pentosan Polysulfate Sodium or Polysulfate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulfate or PZ-68 or PZ 68 or PZ68 or SP-54 or SP 54 or SP54 or Tavan SP 54 or SP 54, Tavan or Pentosan Polysulfate or Polysulfate, Pentosan).af.	777
4.	#1 OR #2 OR #3	1113
5.	Cystitis, Interstitial/	2645
6.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	4530
7.	#5 OR #6	4530
8.	#4 AND #7	243

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) – elmiron® (polisiiarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Elmiron.af.	20
2.	Pentosan Sulfuric Polyester/	62
3.	(Polyester, Pentosan Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosan or Pentosane Sulfuric Polyester or Polyester, Pentosane Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosane or Xylan Sulfate or Sulfate, Xylan or Polypentose Sulfate or Sulfate, Polypentose or Polysulfated Xylan or Xylan, Polysulfated or Fibrocid or Hemoclar or HOE-BAY-946 or HOE BAY 946 or HOE-BAY 946 or BAY-946 or BAY 946 or HOE-946 or HOE 946 or Xylan SP54 or SP54, Xylan or Pentosan Polysulphate Sodium or Polysulphate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulphate or Pentosan Polysulfate Sodium or Polysulfate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulfate or PZ-68 or PZ 68 or PZ68 or SP-54 or SP 54 or SP54 or Tavan SP 54 or SP 54, Tavan or Pentosan Polysulfate or Polysulfate, Pentosan).af.	133

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	#1 OR #2 OR #3	151
5.	Cystitis, Interstitial/	230
6.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	630
7.	#5 OR #6	630
8.	#4 AND #7	54

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – *elmiron*[®] (polisiarczan pentozanu sodu)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Elmiron.af.	243
2.	pentosan polysulfate/	2358
3.	(Polyester, Pentosan Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosan or Pentosane Sulfuric Polyester or Polyester, Pentosane Sulfuric or Sulfuric Polyester, Pentosane or Xylan Sulfate or Sulfate, Xylan or Polypentose Sulfate or Sulfate, Polypentose or Polysulfated Xylan or Xylan, Polysulfated or Fibrocid or Hemoclar or HOE-BAY-946 or HOE BAY 946 or HOE-BAY 946 or BAY-946 or BAY 946 or HOE-946 or HOE 946 or Xylan SP54 or SP54, Xylan or Pentosan Polysulphate Sodium or Polysulphate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulphate or Pentosan Polysulfate Sodium or Polysulfate Sodium, Pentosan or Sodium, Pentosan Polysulfate or PZ-68 or PZ 68 or PZ68 or SP-54 or SP 54 or SP54 or Tavan SP 54 or SP 54, Tavan or Pentosan Polysulfate or Polysulfate, Pentosan).af.	2517
4.	#1 OR #2 OR #3	2525
5.	interstitial cystitis/	6593
6.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	8098
7.	#5 OR #6	8098
8.	#4 AND #7	754

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	elmiron OR pentosan sulfuric poliester OR pentosan polysulfate	12

Data wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu*

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

Data wyszukiwania: 12.07.2024 r.

14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora: neuromodulacja nerwów krzyżowych

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – neuromodulacja nerwów krzyżowych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Electric Stimulation Therapy".af.	22259
2.	Electric Stimulation Therapy/	22129
3.	neurostimulation*.af.	4541
4.	neuromodulation*.af.	19080
5.	"nerve stimulator".af.	2099
6.	"nerve modulation".af.	154
7.	"nerve stimulation".af.	29285
8.	"electric stimulation".af.	139850
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	175350
10.	Sacrum/	10219
11.	sacrum.af.	14302
12.	sacral.af.	20603
13.	#10 OR #11 OR #12	28933
14.	#9 AND #13	3040
15.	Cystitis, Interstitial/	2645
16.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	4530
17.	#15 OR #16	4530
18.	#14 AND #17	111

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) - neuromodulacja nerwów krzyżowych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Electric Stimulation Therapy".af.	10194
2.	Electric Stimulation Therapy/	2226
3.	neurostimulation*.af.	1025

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	neuromodulation*.af.	3681
5.	"nerve stimulator".af.	1201
6.	"nerve modulation".af.	39
7.	"nerve stimulation".af.	7647
8.	"electric stimulation".af.	5077
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	21587
10.	Sacrum/	194
11.	sacrum.af.	685
12.	sacral.af.	1879
13.	#10 OR #11 OR #12	2325
14.	#9 AND #13	567
15.	Cystitis, Interstitial/	230
16.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	630
17.	#15 OR #16	630
18.	#14 AND #17	18

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - neuromodulacja nerwów krzyżowych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Electric Stimulation Therapy".af.	429
2.	electrotherapy/	2660
3.	neurostimulation*.af.	7588
4.	neuromodulation*.af.	69072
5.	"nerve stimulator".af.	9124
6.	"nerve modulation".af.	283
7.	"nerve stimulation".af.	76372
8.	"electric stimulation".af.	6113
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	149235
10.	sacrum/	11628
11.	sacrum.af.	16723
12.	sacral.af.	32205
13.	#10 OR #11 OR #12	41562
14.	#9 AND #13	6020
15.	interstitial cystitis/	6593
16.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	8098

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	
17.	#15 OR #16	8098
18.	#14 AND #17	374

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

14.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora: cystektomia

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline - cystektomia

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Cystectomy/	11084
2.	(Cystectomy or Cystectomies or Partial Cystectomy or Cystectomy, Partial or Partial Cystectomies or Radical Cystectomy or Cystectomy, Radical or Radical Cystectomies).af.	20904
3.	#1 OR #2	20904
4.	Urinary Bladder/	55093
5.	urinary bladder.af.	144082
6.	#4 OR #5	144082
7.	("removal" or "resection" or "excision" or "surgical absence" or "Surgical Procedure" or "Surgical Procedures" or "Operative Procedure" or "Operative Procedures").af.	1318974
8.	#6 AND #7	19014
9.	#3 OR #8	34827
10.	Cystitis, Interstitial/	2645
11.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	4530
12.	#10 OR #11	4530
13.	#9 AND #12	224

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) - cystektomia

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Cystectomy/	575
2.	(Cystectomy or Cystectomies or Partial Cystectomy or Cystectomy, Partial or Partial Cystectomies or Radical Cystectomy or Cystectomy, Radical or Radical Cystectomies).af.	2091
3.	#1 OR #2	2091
4.	Urinary Bladder/	1021

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	urinary bladder.af.	5078
6.	#4 OR #5	5078
7	("removal" or "resection" or "excision" or "surgical absence" or "Surgical Procedure" or "Surgical Procedures" or "Operative Procedure" or "Operative Procedures").af.	85706
8	#6 AND #7	1250
9.	#3 OR #8	3048
10.	Cystitis, Interstitial/	230
11.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	630
12.	#10 OR #11	630
13.	#9 AND #12	15

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - cystektomia

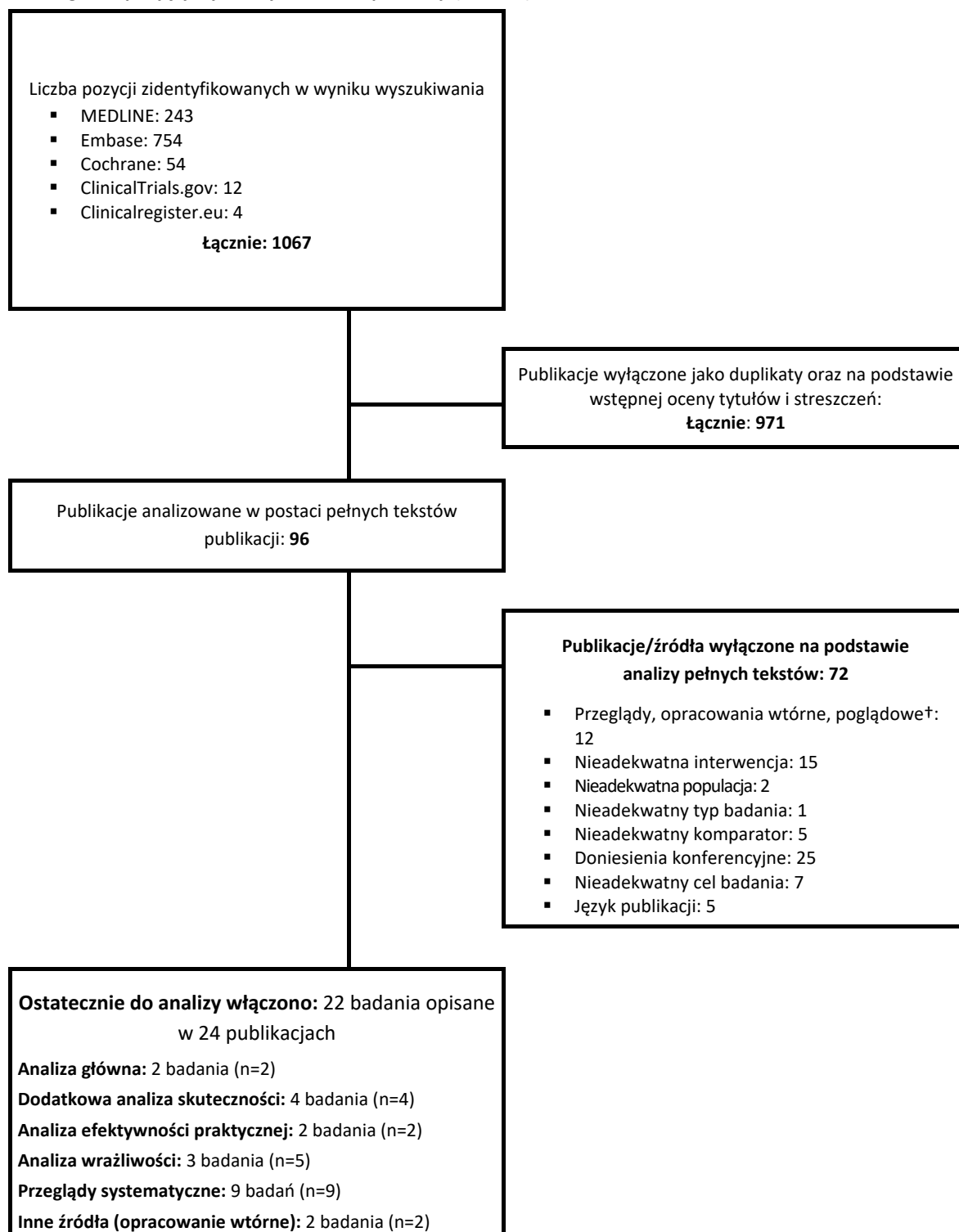
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	cystectomy/	34789
2.	(Cystectomy or Cystectomies or Partial Cystectomy or Cystectomy, Partial or Partial Cystectomies or Radical Cystectomy or Cystectomy, Radical or Radical Cystectomies).af.	42231
3.	#1 OR #2	42231
4.	bladder/	75057
5.	urinary bladder.af.	39178
6.	#4 OR #5	101304
7	("removal" or "resection" or "excision" or "surgical absence" or "Surgical Procedure" or "Surgical Procedures" or "Operative Procedure" or "Operative Procedures").af.	1502235
8	#6 AND #7	12725
9.	#3 OR #8	52116
10.	interstitial cystitis/	6593
11.	(Interstitial Cystitis or Cystitis, Interstitial or Cystitides, Interstitial or Interstitial Cystitides or Painful Bladder Syndrome or Bladder Pain Syndrome or Bladder Pain Syndromes or Pain Syndrome, Bladder or Cystitis, Chronic Interstitial or Chronic Interstitial Cystitides or Cystitides, Chronic Interstitial or Interstitial Cystitides, Chronic or Chronic Interstitial Cystitis or Interstitial Cystitis, Chronic).af.	8098
12.	#10 OR #11	8098
13.	#9 AND #12	486

Data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2024 r.

15. ZAŁĄCZNIK C – DIAGRAM WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

15.1. Diagram wyszukiwania publikacji dla PPS

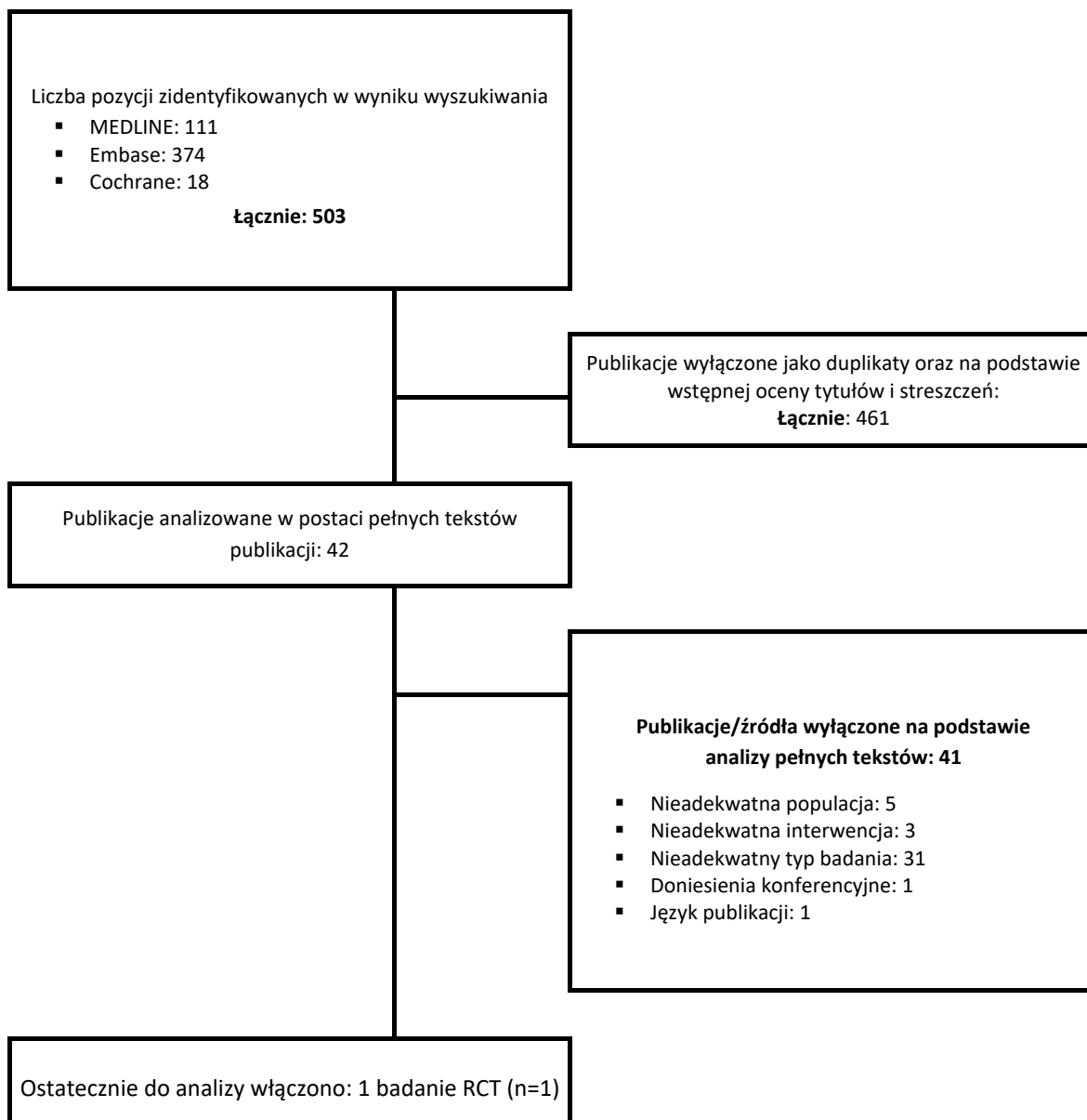
Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): PPS



†Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ocenianej interwencji, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

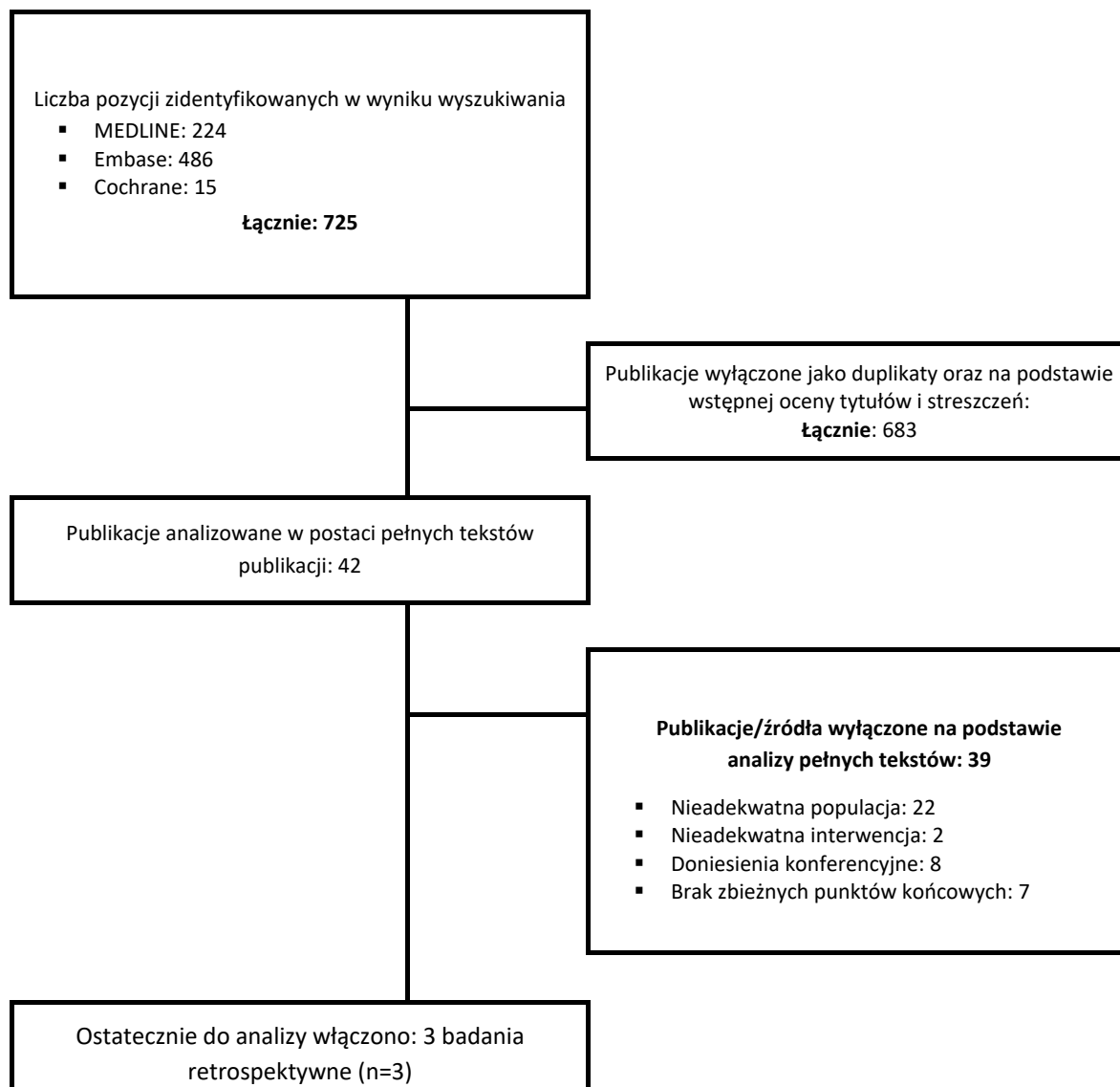
15.2. Diagram wyszukiwania publikacji dla SNM

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): SNM



15.3. Diagram wyszukiwania publikacji dla cystektomii

Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): cystektomia



16. ZAŁĄCZNIK D – CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU

16.1. Charakterystyka badań klinicznych: badania porównujące PPS vs BSC (analiza główna)

Tabela 33. Charakterystyka badania *Mulholland 1990*

Badanie		<i>Mulholland 1990</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia <i>RoB2</i>		Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (5 ośrodków)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>)
	Randomizacja	Kody randomizacji generowane komputerowo.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>). Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodki. Dawka PPS wynosiła 300 mg na dzień, podawana w trzech podzielonych dawkach wynoszących 100 mg. Identycznie wyglądające kapsułki placebo były podawane w ten sam sposób.
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. <i>II-rzędowe:</i> ogólna poprawa pacjenta w ocenie badacza, profil objętości mikcji w ciągu trzech dni, wpływ leczenia na ból i parcie na mocz, średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu, liczba mikcji na dzień, oddawanie moczu w nocy, pacjenci mający 3 mikcje mniej na dobę, średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, pacjenci ze wzrostem objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne
Analiza ITT		Zachowana w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania		Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 3/54 (5,6%)*, PL: 9/56 (16,1)*; utraty pacjentów z badania z powodu ciężkości choroby: PPS: 1 (3%), PL: 7 (21%) oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: PPS: 1/54 (1,9%)*, PL: 2/56 (3,6%)*.
Źródła finansowania		bd
Publikacje do badania		<i>Mulholland 1990</i> [30]

Kryteria włączenia

- Pacjenci z IC;
- Parcie naglące (ang. *urgency*) wyrażone jako umiarkowane w 5-punktowej skali analogowej;
- Częstomocz (ang. *frequency*) wyrażony jako co najmniej 10 mikcji na dzień;
- Nokturia wyrażona jako co najmniej 2 mikcje na noc;
- Ból zarejestrowany w 5-punktowej skali analogowej;
- Ciągły czas trwania objawów przynajmniej przez rok;
- Niepowodzenie po wcześniejszej terapii standardowej, z zastosowaniem takich leków/technik jak chlorpaktyna, hydrolilacja lub dimetylosulfotlenek (DMSO);
- Średnia objętość wydalanego moczu/mikcji ≤ 200 ml w kolejnych pomiarach w ciągu trzech dni;
- Negatywny wynik posiewu moczu i cytologii;
- Badanie cystoskopowe w znieczuleniu (80 cm wody i 1 minuta rozciągania) obrazujące krwawe wybroczyny lub wrzody, z dużą ilością krwi w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. *fluid return*) oraz pojemnością pęcherza ≤ 800 ml.

W badaniu *Mulholland 1990* pacjenci zostali podzieleni na kategorie w zależności od nasilenia choroby. W przypadku pacjentów, u których pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu wynosiła >400 ml, liczba mikcji wynosiła ≤ 18 /dzień, średnia objętość wydalanego moczu wynosiła ≥ 75 ml, nasilenie choroby zostało określone jako umiarkowane. U pacjentów z pojemnością pęcherza moczowego w znieczuleniu <400 ml, z liczbą mikcji >18 /dzień oraz ze średnią objętością wydalanego moczu <75 ml, nasilenie choroby określono jako ciężkie.

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci < 18 roku życia;
- Kobiety w ciąży;
- Kobiety w okresie laktacji;
- Kobiety w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń;
- Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej;
- Skaza krwotoczna (ang. *bleeding diathesis*);
- Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie narkotyków;
- Alergia na polisiarczan pentozanu sodu;
- Brak dostępności na czas trwania badania bądź niezdolność do przestrzegania instrukcji;
- Stosowanie sztucznych słodzików;
- Obecność nawracającej bakterii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza;
- Zastosowanie produktu leczniczego elmiron® w ciągu 6 tygodni przed badaniem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr			PPS	BSC ^a
Liczebność			54	56
Wiek w latach, średnia			43,3	45,3
Płeć żeńska, n (%)			49* (91)	49* (87)
Rasa biała, n (%)			54* (100)	53* (95)
Czas trwania choroby w latach, średnia			7,4	5,8
Wyniki cystoskopowe, n (%)	Krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. <i>bloody fluid response</i>)	Łagodne	17* (31)	15* (27)
		Umiarkowane	21* (39)	26* (46)
		Ciężkie	16* (30)	15* (27)
	Szczeliny	Brak	3* (6)	4* (7)
		Niewiele	15* (28)	16* (29)
		Umiarkowanie	22* (40)	20* (35)

	Dużo	14* (26)	16* (29)
	Niewiele	14* (26)	15* (27)
	Umiarkowanie	25* (46)	27* (48)
	Dużo	15* (28)	14* (25)
Obecny wrzód Hunnera, n (%)		4* (8)	2* (4)
Obecność innych nieprawidłowości, n (%)		2* (4)	6* (11)
Pojemność pęcherza, średnia w cm ³		569	585
Ciężka postać choroby, n (%)		32* (59)	33* (59)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie		100 mg polisiiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiiarczanu pentożanu sodu na dobę)	3 razy na dobę
Sposób podawania leku		doustne	doustne
Leczenie dodatkowe		bd	
Okres trwania badania		3 miesiące. Po zakończeniu 3-miesięcznego okresu <i>double-blind</i> pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie PPS do momentu, w którym będą odczuwać złagodzenie objawów. Natomiast pacjenci z grupy PL mogli rozpocząć przyjmowanie PL. 44% spośród pacjentów, którzy zakończyli okres <i>double-blind</i> , kontynuowało terapię PPS przez 1,5 roku od momentu rozpoczęcia badania. Ci pacjenci otrzymywali leczenie z zastosowaniem PPS w okresie od 6 miesięcy do 1,5 roku.	
Okres leczenia		3 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy		Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)		Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) albo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie.	n (%), OR (95% CI)
Ogólna poprawa w ocenie badacza		Skala zastosowana dla oceny przez badacza obejmowała kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobra” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)

Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz	Ból (poprawa umiarkowana/50%)	Wpływ na ból oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala bólu (poprawa o 1 punkt)	Wpływ na ból oceniano w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%)	Parcie na mocz oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt)	Ocena w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
Średnia objętość na mikcję	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.		Średnia, wartość p
Całkowita dobową objętość moczu	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.		Średnia, wartość p
Liczba mikcji na dzień	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.		Średnia, wartość p
Oddawanie moczu w nocy	Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji. Pomiarzy zbierane w ciągu trzech kolejnych dni przed leczeniem, a następnie na koniec pierwszego, drugiego i trzeciego miesiąca.		Średnia, wartość p
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególnie zdarzenia niepożądane. Analizowano parametry laboratoryjne.		n (%), OR (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Tabela 34. Charakterystyka badania *Parsons 1993*

Badanie		<i>Parsons 1993</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia RoB2		Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (7 ośrodków)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>)
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej PPS oraz do grupy otrzymującej PL. Kody randomizacji generowane komputerowo.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>). Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodek. Dawka PPS wynosiła 300 mg na dzień, podawana w trzech podzielonych dawkach wynoszących 100 mg. Identycznie wyglądające kapsułki placebo były podawane w ten sam sposób.
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. <i>II-rzędowy:</i> ogólna poprawa pacjenta w ocenie badacza, wpływ leczenia na ból i parcie na mocz, jakość życia (poprawa w zakresie snu, poprawa w zakresie stosunków płciowych), średnia objętość na mikcję, całkowita dobową objętość moczu, liczba mikcji na dzień, oddawanie moczu w nocy, pacjenci mający 3 mikcje mniej na dobę, średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, pacjenci ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm³ <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne
Analiza ITT		Zachowana w analizie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania		Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 9/74 (12%)*, PL: 9/74 (12%)*; oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych: PPS: 7/74 (9%)*, PL: 10/74 (14%)*.
Źródła finansowania		bd
Publikacje do badania		<i>Parsons 1993</i> [31]
Kryteria włączenia		
• Pacjenci z IC; • Średnia pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu: 350-1000 cm³; • Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) wyrażony jako co najmniej 8 mikcji na dzień; • Nokturia wyrażona jako co najmniej 1-2 mikcje na noc; • Średnia objętość mikcji/wydalanego moczu: 50-200 cm³;		

Pacjenci niespełniający 1 lub 2 z powyższych kryteriów zostali włączeni do badania, jeśli odczuwali ból i/lub umiarkowane parcie naglące (ang. *urgency*), posiadali negatywny wynik badania i kultury cytologii moczu oraz posiadali wynik badania cystoskopowego obrazującego krwawe wybroczyny i krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza.

Należy podkreślić, iż do badania włączano pacjentów z przeważnie ciężką postacią choroby, z długim okresem trwania choroby, którzy doświadczyli minimalnej (lub żadnej) ulgi z otrzymywanego leczenia standardowego z zastosowaniem takich leków jak dopęcherzowo dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorpaktyna, hydrodilacja lub innych.

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci < 18 roku życia;
- Kobiety w ciąży;
- Kobiety w okresie laktacji;
- Kobiety w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń;
- Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej;
- Skaza krwotoczna (ang. *bleeding diathesis*);
- Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie narkotyków;
- Alergia na polisiarczan pentożanu sodu;
- Brak dostępności na czas trwania badania bądź niezdolność do przestrzegania instrukcji;
- Stosowanie sztucznych słodzików;
- Obecność nawracającej bakteriurii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza;
- Zastosowanie produktu leczniczego elmiron® w ciągu 4 tygodni przed badaniem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr			PPS	BSC^
Liczebność			74	74
Wiek w latach, średnia			42,7	45,5
Płeć żeńska, n (%)			74* (100)	69* (93)
Rasa biała, n (%)			72* (97)	71* (96)
Czas trwania choroby w latach, średnia			6,6	6,6
Wyniki cystoskopowe, n (%)	Krew w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. <i>bloody fluid response</i>)	Łagodne	13* (18)	11* (15)
		Umiarkowane	27* (36)	27* (37)
		Ciężkie	34* (46)	35* (47)
	Szczeliny	Brak	2* (3)	3* (4)
		Niewiele	5* (7)	6* (8)
		Umiarkowanie	31* (42)	35* (47)
		Dużo	36* (49)	30* (41)
	Krwawe wybroczyny	Brak	1* (1)	1* (1)
		Niewiele	7* (9)	6* (8)
		Umiarkowanie	30* (41)	32* (43)
		Dużo	36* (49)	35* (47)
Obecny wrzód Hunnera, n (%)			3* (4)	3* (4)
Obecność innych nieprawidłowości, n (%)			8* (11)	6* (8)
Pojemność pęcherza, średnia w cm ³			656	601

Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentożanu sodu na dobę)	3 razy na dobę	
Sposób podawania leku	doustnie	doustnie	
Leczenie dodatkowe	bd		
Okres trwania badania	3 miesiące		
Okres leczenia	3 miesiące		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 6-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) albo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)	
Osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny ogólnej poprawy przez badaczy	Skala zastosowana dla oceny przez badacza obejmowała kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobra” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)	
Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz	Ból (poprawa umiarkowana/50%)	Wpływ na ból oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Skala bólu (poprawa o 1 punkt)	Wpływ na ból oceniano w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
	Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%)	Parcie na mocz oceniano na podstawie tego samego kwestionariusza co pierwszorzędowy punkt końcowy, przy czym osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego wystąpiła co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)

Skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt)	Ocena w 5-punktowej skali (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie), w której osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, u którego nastąpiła co najmniej 1-punktowa poprawa w porównaniu z wartością wyjściową.	n (%), OR (95% CI)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane. Analizowano parametry laboratoryjne.	n (%), OR (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

16.2. Charakterystyka badań po stronie komparatora: neuromodulacja nerwów krzyżowych

Tabela 35. Charakterystyka badania Peters 2007

Badanie		Peters 2007
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia RoB2**		Wysokie ryzyko błędu systematycznego (badanie o niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, pojedynczo zaślepienie (<i>single-blind</i>). Badanie przeprowadzone w metodyce <i>cross-over</i> . W badaniu każdy pacjent w sposób zaślepiiony poddany był jednej i drugiej stymulacji. Po 7 dniach analizowano u pacjentów osiągnięcie istotnej korzyści klinicznej. Następnie pacjenci wybierali skuteczniejszą metodę stymulacji, którą otrzymywali przez okres 6 miesięcy.
	Randomizacja	Każdy pacjent w sposób losowy został przydzielony do stymulacji krzyżowej oraz stymulacji nerwu sromowego*.
	Zaślepienie	Tak, pojedynczo zaślepienie (<i>single-blind</i>). Zaślepienie względem pacjenta. Każdy pacjent w sposób zaślepiiony poddany został stymulacji krzyżowej oraz stymulacji nerwu sromowego*.
	Hipoteza badawcza	Badanie zostało przeprowadzone w celu wykrycia 40% różnicy w odpowiedzi między stymulacją krzyżową i stymulacją nerwu sromowego podczas początkowej, zaślepionej fazy pierwszej badania. Przy mocy 80% i $\alpha = 0,05$ (dwustronne), 20 pacjentów było wymaganych do wykazania znaczącej różnicy.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ocena pacjenta dotycząca ogólnej poprawy po zastosowaniu SNM lub PNS I faza badania: częstość dobową oddawania moczu, liczba mikcji na dobę, średnia najmniejsza objętość moczu wydalonego w mL (ang. <i>least volume</i>) II faza badania: liczba mikcji na dzień, objętość moczu na mikcję w mL, średnia liczba epizodów nietrzymania moczu/dzień, kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index, kwestionariusz O'Leary-Sant IC Problem Index, kwestionariusz O'Leary IC Symptom

	and Problem Index, kwestionariusz PUF w zakresie objawów, problemów oraz ogółem <u>Bezpieczeństwo</u> : zdarzenia niepożądane, konieczność reinterwencji	
Analiza ITT	Analiza ITT zachowana	
Utrata pacjentów z badania	Żaden pacjent nie został utracony z badania	
Źródła finansowania	Program Ministrelli w zakresie badania i edukacji urologicznej. Dodatkowo czterobiegunowa elektroda dostarczona przez Medtronic Inc.	
Publikacje do badania	Peters 2007 [32]	
Kryteria włączenia		
- Pacjenci z opornym na leczenie IC; - Pacjenci z krwawymi wybroczynami lub zmianami Hunnera udokumentowanymi na podstawie hydrodystensji; - U wszystkich pacjentów stosowane leczenie zachowawcze z powodu zaburzenia oddawania moczu zakończyło się niepowodzeniem.		
Kryteria wykluczenia		
Nie określono.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Ogółem	
Liczebność	22	
Wiek w latach, średnia (zakres)	48 (26; 70)	
Płeć, n (%)	Żeńska	19 (86,4)^
	Męska	3 (13,6)^
Cecha populacji/parametr	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie
Liczebność	17	5
Wiek w latach, średnia (zakres)	46 (26; 70)	56 (45; 66)
Czas od diagnozy IC w latach, średnia (zakres)	6,4 (1; 20)	4,2 (2; 7)
Objętość hydrodystensji w mL, średnia (zakres)	605 (400; 750)	510 (200; 1000)
Liczba wcześniejszych terapii IC, średnia (zakres)	6 (4; 8)	5,4 (4; 6)
Charakterystyka interwencji		
Opis zastosowanej procedury	W badaniu zastosowano urządzenie InterStim (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Elektrody umieszczono w otworze S3 w kości krzyżowej, jako metodę standardową i uzewnętrzną. Po umieszczeniu elektrody w miejscu S3, u wszystkich pacjentów umieszczono drugą elektrodę po tej samej stronie nerwu sromowego, z dostępu tylnego. Elektrody igłowe umieszczono w zwieraczu zewnętrznym odbytu i mierzono złożone potencjały czynnościowe mięśni (C-MAP). Wykonano zdjęcia radiologiczne w celu udokumentowania położenia krzyżowego i sromowego. Każdą elektrodę stymulowano przez 7 dni, następnie pacjenci uzupełniali dzienniczki mikcji oraz ogólną ocenę odpowiedzi, w której poproszono pacjentów o ocenę częstotliwości, naglącej potrzeby, bólu miednicy i funkcji jelit w 7-punktowej skali, od "znacznie gorzej" do "znacznie lepiej". 17/22 pacjentów z pozytywną odpowiedź w pierwszym etapie. 4/22 pacjentów jako wybrało SNM jako skuteczniejszą metodę leczenia, 13/22 pacjentów wybrało PNS jako skuteczniejszą metodę leczenia	

Leczenie dodatkowe	bd	
Okres trwania badania	6 miesięcy (faza zaślepienia: 7 dni)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Symptom Index</i>	Ocena nasilenie objawów związanych z IC (liczba punktów: 0-20). Ocena na wejściu, a następnie po 6 miesiącach.	Średnia (SE), p
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Problem Index</i>	Ocena wpływ objawów związanych z IC na pacjenta (liczba punktów: 0-16). Ocena na wejściu, a następnie po 6 miesiącach.	Średnia (SE), p
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta	W ogólnej ocenie odpowiedzi, poproszono pacjentów o ocenę częstotliwości, naglącej potrzeby, bólu miednicy i funkcji jelit w 7-punktowej skali, od "znacznie gorzej" do "znacznie lepiej".	Odsetek pacjentów
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa	n (%), OR (95% CI)

*Stymulacja nerwu sromowego nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Dla randomizowanej, zaślepionej fazy badania

16.3. Charakterystyka badań po stronie komparatora (cystektomia)

Tabela 36. Charakterystyka badania Linn 1998

Badanie	Linn 1998
Charakterystyka badania	
Ocena wg NICE	5/8
Metodyka badania	Badanie retrospektywne (podtyp IVC)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: • Częstość oddawania moczu na dzień; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Ocena nasilenia bólu; • Funkcjonalna pojemność pęcherza moczowego; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Linn 1998 [33]
Kryteria włączenia	
• Kobiety i mężczyźni w wieku od 27 do 70 lat, z opornym na leczenie IC (dane zbierano pomiędzy październikiem 1985 r. a sierpniem 1994 r.); • Pacjenci z długą historią nieskutecznego leczenia farmakologicznego, uwzględniającą przeciwcholinergiczne, leki przeciwzapalne, PPS, terapia dopęcherzowa oraz hydrodystensję; • Wszyscy pacjenci zgłaszali objawy, które retrospektywnie spełniały kryteria Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. <i>National Institutes of Health</i>); • Badania diagnostyczne obejmowały: wywiad, badanie fizykalne, badanie moczu, krwi (hemogram, stężenie kreatyniny w surowicy, elektrolity w surowicy, transaminazy i parametry krzepnięcia krwi), sonografię, pielografię dożylną (ang. <i>intravenous pyelography</i>, IVP), dynamikę i cystoskopię pacjenta w znieczuleniu; • U wszystkich pacjentów funkcjonalna pojemność pęcherza moczowego wynosiła <100 mL.	

Kryteria wykluczenia			
Nie określono.			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Cystektomia ogółem	Cystektomia podtrygonalna: grupa 1	Cystektomia nadtrygonalna: grupa 2
Liczebność	23	17	6
Wiek w latach, średnia (SE)	50,7 (2,5)	50,5 (2,9)	51,3 (5,4)
Czas trwania nieskutecznego leczenia farmakologicznego w miesiącach, średnia (SE, [zakres])	57 (11); [4; 229]	bd	bd
Płeć, n (%)	Żeńska	22 (95,7)*	6 (100)
	Męska	1 (4,3)*	0
Funkcjonalna pojemność pęcherza moczowego w mL, średnia (SE)	40,0 (4,2)	-	-
Pojemność pęcherza moczowego w mL, średnia (SE) [zakres]	198 (17,56) [40; 400]^	-	-
Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego, n (%)	23 (100)	-	-
Obecność glomerulacji z krwawieniem wybroczynowym ^{&} , n (%)	12 (52,2)*	-	-
Widoczne owrzodzenia błony śluzowej ^{&} , n (%)	2 (8,7)*	-	-
Histologiczne zmiany błony śluzowej (niespecyficzne zapalenie pęcherza moczowego), n (%)	23 (100)	-	-
Mikroskopowe owrzodzenie błony śluzowej, n (%)	17 (73,9)*	-	-
Poważny naciek limfocytarny błony śluzowej i podśluzowej, n (%)	19 (82,6)*	-	-
Mastocytoza błony śluzowej i podśluzowej, n (%)	5 (21,7)*	-	-
Charakterystyka zastosowanej procedury			
Opis zastosowanej procedury	U wszystkich pacjentów przeprowadzono cystektomię częściową oraz ortotopowe odtworzenie pęcherza metodą Mainz I. U 17 pacjentów wykonano cystektomię podtrygonalną z reimplantacją moczowodu (grupa 1). U 6 pacjentów przeprowadzono cystektomię nadtrygonalną/nadtrójkatową bezpośrednio nad ujściami moczowodów (grupa 2).		
Okres trwania obserwacji	Grupa 1 (średnia): 93,9 mies. (SE: 3,54; zakres: 76; 123) Grupa 2 (średnia): 31,5 mies. (SE: 5,81; zakres: 15; 56) Ocenę przeprowadzano w ciągu 3-6 miesięcy od momentu wykonania operacji.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Częstość oddawania moczu	Analizowano średnią liczbę mikcji/dzień przed operacją oraz w okresie po operacji.	Średnia (SE), wartość p	

	Ocenę przeprowadzano za pomocą dzienniczków.	
Częstość nokturii	Analizowano średnią częstość nokturii przed operacją oraz w okresie po operacji. Ocenę przeprowadzano za pomocą dzienniczków.	Średnia (SE), wartość p
Funkcjonalna pojemność pęcherza moczowego	Oceniano funkcjonalną pojemność pęcherza moczowego przed oraz po przeprowadzeniu cystektomii.	Średnia (SE), wartość p
Ocena nasilenia bólu	Ból oceniano za pomocą kwestionariusza	n
Bezpieczeństwo	Oceniano rodzaj i częstość występowania powikłań pooperacyjnych.	n

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dla N=18 pacjentów; &Po hydrodystencji

Tabela 37: Charakterystyka badania Kim 2014

Badanie	Kim 2014
Charakterystyka badania	
Ocena wg NICE	4/8
Metodyka badania	Badanie retrospektywne (podtyp IVC)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: • Częstość oddawania moczu; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Pojemność pęcherza moczowego (funkcjonalna pojemność pęcherza (FBC), maksymalna pojemność cystometryczna (MCC), maksymalne natężenie przepływu (MFR), resztkowa objętość moczu (RU), objętość moczu na mikcję (VV); • Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index; • Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Problem Index; • Ocena nasilenia bólu; • Niepowodzenie leczenia; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Kim 2014 [34]
Kryteria włączenia	
• Zebrano dane dla 45 pacjentów z opornym na leczenie IC/BPS ze zmianami Hunnera (37 kobiet, 8 mężczyzn), u których przeprowadzono ileocystoplastykę augmentacyjną z cystektomią nadtrygonalną pomiędzy 2006 r. a czerwcem 2012 r. Po wykluczeniu jednego pacjenta, u którego zdiagnozowano raka pęcherza moczowego oraz czterech pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji w ciągu 6 miesięcy po operacji, analizowano dane pochodzące od 40 pacjentów (33 kobiety, 7 mężczyzn); • Wyniki cystoskopii wykorzystano do określenia obecności wrzodu Hunnera. Pacjenci ze zmianą pęcherza obejmującą pojedyncze lub liczne rumieniowe plamy na błonie śluzowej, z małymi naczyniami promieniującymi w kierunku centralnej blizny lub bez, zostali sklasyfikowani jako cierpiący na IC/BPS ze zmianami Hunnera; • Kandydatami do ileocystoplastyki augmentacyjnej z cystektomią nadtrygonalną byli pacjenci z poważnym bólem oraz z uciążliwymi objawami podczas oddawania moczu po różnym leczeniu konwencjonalnym z zastosowaniem leków doustnych i dopęcherzowych, resekcji przezwłokowej lub koagulacji przezwłokowej w przypadku wrzodów Hunnera, hydrodystencji lub neuromodulacji nerwów krzyżowych; • Wszyscy pacjenci byli początkowo leczeni przy zastosowaniu kombinacji leków doustnych, takich jak anilityrylina i PPS. Kortykosteroidy, gabapentynę lub leki przeciwmuskulacyjne podawano indywidualnie w zależności od objawów.	

Kryteria wykluczenia		
Nie określono.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Ileocystoplastyka augmentacyjna z cystektomią nadtrygonalną
Liczebność		40
Wiek w latach w momencie operacji, średnia (SD)		60,30 (9,53)
Wiek w latach w momencie wystąpienia objawów, średnia (SD)		55,69 (10,21)
Płeć, n (%)	Żeńska	33 (82,5)
	Męska	7 (17,5)
Czas trwania objawów przed leczeniem w latach, średnia (SD)		5,0 (3,0; 6,0)
Wcześniejsze interwencje, n (%)	Neuromodulacja krzyżowa	5 (12,5)
	Dopęcherzowa iniekcja toksyny botulinowej	2 (5,0)
	Przecewkowa resekcja/koagulacja wrzodu	40 (100)
Charakterystyka zastosowanej procedury		
Opis zastosowanej procedury		Ileocystoplastyka augmentacyjna z cystektomią nadtrygonalną
Okres trwania obserwacji		Czas trwania obserwacji w miesiącach, mediana (IQR): 12,0 (7,0; 17,0) Ocenę przeprowadzono w 6. miesiącu po operacji.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Częstość oddawania moczu	Analizowano medianę liczby mikcji/dzień przed operacją oraz w okresie po operacji. Ocenę przeprowadzano za pomocą dzienniczków.	Mediana (IQR), wartość p
Częstość nokturii	Analizowano medianę częstości nokturii przed operacją oraz w okresie po operacji. Ocenę przeprowadzano za pomocą dzienniczków.	Mediana (IQR), wartość p
Pojemność pęcherza moczowego	Analizowano funkcjonalną pojemność pęcherza (FBC), maksymalną pojemność cystometryczną (MCC), maksymalne natężenie przepływu (MFR), resztkową objętość moczu (RU), objętość moczu na mikcję (VV) przed operacją oraz po przeprowadzeniu operacji.	Mediana (IQR), wartość p
Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC (liczba punktów: 0-20) podczas każdej wizyty.	Średnia (SD)

Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Problem Index	Ocenia wpływ objawów związanych z IC na pacjenta (liczba punktów: 0-16) podczas każdej wizyty.	Średnia (SD)
Ocena nasilenia bólu	Ocenę nasilenia bólu przeprowadzono za pomocą 10-cm skali VAS.	Średnia (SD)
Niepowodzenie leczenia (ang. <i>treatment failure</i>)	Niepowodzenie leczenia definiowano jako utrzymywanie się objawów po operacji lub zmniejszenie liczby punktów w skali ICSI o mniej niż 30% w stosunku do wartości wyjściowej podczas ostatniej obserwacji.	n (%)
Bezpieczeństwo	Oceniano rodzaj i częstość występowania powikłań śródoperacyjnych oraz pooperacyjnych.	n (%)

IQR (ang. interquartile range) - zakres międzykwartylowy

Tabela 38: Charakterystyka badania Queissert 2022

Badanie	Queissert 2022
Charakterystyka badania	
Ocena wg NICE	5/8
Metodyka badania	Badanie retrospektywne^ (<i>podtyp IVC</i>)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> • Częstość oddawania moczu w dzień; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Średnia objętość na mikcję; • Funkcjonalna pojemność pęcherza; • Maksymalna pojemność cystometryczna; • Maksymalne natężenie przepływu; • Reszkowa objętość moczu; • Kwestionariusz ICSI; • Kwestionariusz ICPI; • Kwestionariusz IC Symptom and Problem Index; • Ocena nasilenia bólu w 10-cm skali VAS; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).
Źródła finansowania	Finansowanie Open Access umożliwione i zorganizowane przez Projekt DEA
Publikacje do badania	Queissert 2022 [35]
Kryteria włączenia	
• Do badania włączono 27 kobiet, u których przeprowadzono cystektomię nadtrygonalną oraz augmentację z powodu wrzodziejącego IC/BPS na Oddziale Urologii Szpitala Uniwersyteckiego w Münster w latach 1991-2006; • Pacjenci oporni na mniej inwazyjne metody leczenia takie jak: doustna amitrypylina i/lub PPS, elektromotoryczna dystrybucja leków (EMDA), dopęcherzowe wkroplenie glikozaminoglikanów i dimetylosulfotlenku (DMSO), hydrodystensja i/lub fulguracja wrzodów; • We wszystkich przypadkach wykazano ciężkie wrzodziejące IC/BPS i zmniejszoną pojemność pęcherza moczowego.	
Kryteria wykluczenia	
Nie określono.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	Cystektomia nadtrygonalną i cystoplastyka augmentacyjna
Liczebność	26*

Wiek w latach w momencie operacji, średnia (SD)	51,1 (13,3)	
Funkcjonalna objętość pęcherza moczowego w mL, średnia (SD)	64,5 (26,9)	
Częstość oddawania moczu w dzień, średnia (SD)	25,3 (7,0)	
Nokturia, średnia (SD)	8,2 (3,3)	
Charakterystyka interwencji		
Opis zastosowanej interwencji	U wszystkich pacjentów wykonano cystektomię nadtrygonalną oraz cystoplastykę augmentacyjną. Augmentację przeprowadzono przy użyciu detubularyzowanego odcinka jelita krętego u 8 (29,6%) i worka krętniczko-kątniczego u 19 (70,4%) pacjentów. Jednostronną reimplantację moczowodu wykonano jednocześnie w dwóch przypadkach, w jednym przypadku wykonano kolposuspensję Burcha.	
Okres trwania obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 171 miesięcy (zakres: 89; 264)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników
Częstość oddawania moczu w dzień	Analizowano średnią liczbę mikcji/dzień przed operacją oraz w okresie po operacji. Ocenę przeprowadzano na podstawie dzienniczków.	Średnia (SD)
Częstość nokturii	Analizowano średnią częstość nokturii przed operacją oraz w okresie po operacji. Ocenę przeprowadzano na podstawie dzienniczków.	Średnia (SD)
Funkcjonalna pojemność pęcherza	Ocenę przeprowadzano na podstawie dzienniczków.	Średnia (SD)
Kwestionariusz IC Symptom and Problem Index	Kwestionariusz składający się z ICSI (O'Leary-Sant IC Symptom Index) i ICPI (O'Leary-Sant IC Problem Index).	Średnia
Redukcja bólu i parcia na mocz	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano znaczącą redukcję bólu i parcia na mocz.	n (%)
Nawrót bólu i parcia na mocz	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano nawrót bólu i parcia na mocz.	n (%)
Mimowolne oddawanie moczu	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło mimowolne oddawanie moczu.	n (%)
Cewnikowanie (drenaż przerywany lub nadłonowy)	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono cewnikowanie.	n (%)
Rewizja z odprowadzeniem moczu	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono rewizję z odprowadzeniem moczu.	n (%)
Poprawa w ogólnej ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Improvement)	Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo duża poprawa, duża poprawa oraz niewielka poprawa.	n (%)
Bezpieczeństwo	Oceniano rodzaj i częstość występowania wczesnych powikłań pooperacyjnych.	n (%)

późnych powikłań pooperacyjnych oraz powikłań w okresie obserwacji.

*U jednej pacjentki nie można było zebrać danych pooperacyjnych po wypisie; ^Analiza retrospektywna (zbieranie danych), a następnie prospektywna ocena; (IQR (ang. *interquartile range*) - zakres międzykwartylowy

16.4. Charakterystyka badań klinicznych: analiza wrażliwości

Tabela 39. Charakterystyka badania *Parsons 1987*

Badanie		<i>Parsons 1987</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia <i>RoB2</i>		Średnie ryzyko błędu systematycznego (badanie o średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (2 ośrodki)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo. Badanie przeprowadzone w metodyce <i>cross-over</i> .
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy PPS lub grupy otrzymującej PL na okres 3 miesięcy (Część A). Po 3 miesiącach trwania Części A badania, niezależnie od otrzymanego leczenia: - Pacjenci, którzy odpowiedzieli (ang. <i>responders</i>) na leczenie kontynuowali otrzymywaną dotychczas terapię przez kolejne 3 miesiące; - Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (ang. <i>non-responders</i>) zostali włączeni do Części B badania z przejściem (<i>cross-over</i>) na leczenie, którego nie otrzymywali w Części B (z PPS do PL lub z PL do PPS). W Części B badania (po <i>cross-over</i>) pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie PPS lub PL podczas Części A badania otrzymywali PL (wcześniejsze PPS) lub PPS (wcześniejsze PL). Natomiast pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie PPS mogli powrócić w ciągu kolejnych 3 miesięcy, jeśli w dalszym ciągu uzyskiwali pozytywną odpowiedź na leczenie, mogli przejść na leczenie PL. W niniejszej analizie uwzględniono dane pochodzące z Części A badania.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>).
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność</u>: zgłaszana przez pacjentów poprawa czterech objawów: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu i oddawania moczu w nocy. Pacjenta uznawano za reagującego na leczenie w przypadku zgłoszenia 50% poprawy w porównaniu z wartością wyjściową dla danego objawu po 3 miesiącach leczenia. Oceny dokonano w 5-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>). W badaniu nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego. Przedstawiono informację, iż spośród 62 pacjentów, którzy ukończyli badanie u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie wysypki skórnej (jedyne odnotowane zdarzenie niepożądane).
Analiza ITT		Niezachowana, zachowana w ocenie punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA

Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania. Do udziału w badaniu zrandomizowano 75 pacjentów, z których 62 ukończyło badanie. 4 pacjentów utracono z badania przed otrzymaniem leku, 9 pacjentów nie wróciło, aby ukończyć badanie.	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	Parsons 1987 [36], EMA [37]	
Kryteria włączenia		
- Co najmniej 1 rok objawów, obejmujących parcie na mocz, częstotliwość, nokturie i/lub ból; - Ujemny wynik posiewów moczu; - Wynik badania cystoskopowego wykazujący wrzód lub krwawe wybroczyny (po rozszerzeniu pęcherza); - Przeprowadzona biopsja wykazująca zapalenie i negatywne badania cytologiczne.		
Kryteria wykluczenia		
Brak danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Ogółem	
Liczebność	75	
Wiek w latach, średnia (zakres)	45 (19-81)	
Płeć żeńska, n (%)	68* (90)	
Obecność wrzodów, n (%)	21* (28)	
Odczuwanie bólu, n (%)	56* (75)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	100 mg polisiiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę lub 200 mg dwa razy dziennie w zależności od ośrodka, w którym byli leczeni	
Sposób podawania leku	Doustne	
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres obserwacji	Początkowy czas trwania leczenia: 3 miesiące. Faza <i>cross-over</i> w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przez dodatkowe 3 miesiące bez leczenia (z PPS do BSC i na odwrót). W niniejszej analizie uwzględniono dane po 3 miesiącach leczenia pochodzące z Części A badania (przed <i>cross-over</i>).	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Polepszenie stanu zdrowia w zakresie takich parametrów jak ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu i nokturia	Pacjenta uznawano za reagującego na leczenie w przypadku zgłoszenia 50% poprawy w porównaniu z wartością wyjściową dla danego objawu (ból, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu oraz nokturia) po 3 miesiącach leczenia.	n (%), OR (95% CI)
Liczba dziennego oddawania moczu	Badana przed i po terapii	N (%), średnia (SD)
Średnia dzienna objętość wydalanego moczu	Badana przed i po terapii	średnia (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 40. Charakterystyka badania *Nickel 2015*

Badanie		<i>Nickel 2015</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia RoB2		Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (67 ośrodków)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), trzymienne, kontrolowane placebo.
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej PPS w dawce 100 mg raz dziennie, do grupy otrzymującej PPS w dawce 100 mg trzy razy dziennie lub do grupy otrzymującej placebo. Zastosowano randomizację blokową, plan randomizacji generowany komputerowo. Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu PPS. Pacjenci otrzymujący PPS w dawce 100 mg raz dziennie nie zostali uwzględnieni w niniejszej analizie (nieadekwatna interwencja).
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>). Zaślepienie względem pacjentów oraz lekarzy (na temat leku oraz dawki)**
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy:</i> ≥30% redukcja wyniku w skali ICSI - skala <i>O'Leary-Sant'a</i> (<i>O'LearySant Interstitial Cystitis Symptom Index</i>) <i>II-rzędowe:</i> ≥ 4 punktowa redukcja wyniku w skali ICSI; ≥ 50% poprawa odczuwania bólu w skali PORIS (ang. <i>Patient's Overall Rating of Improvement of Symptoms</i>; ogólna ocena pacjenta dotycząca poprawy objawów); ≥ 50% poprawa w częstotliwości oddawania moczu w skali PORIS; ≥ 50% poprawa ogólnego stanu zdrowia w skali PORIS; umiarkowana/wyraźna poprawa na podstawie pierwszego pytania oceny GRA; średnia zmiana w skali nasilenia bólu; średnia zmiana w częstotliwości oddawania moczu; średnia zmiana w pytaniu 1 GRA <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania		Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania ogółem: PPS: 53/122 (46,6%)\$, PL: 55/118 (43,4%)\$.
Źródła finansowania		<i>Janssen Research & Development, LLC</i>
Publikacje do badania		- Publikacja: <i>Nickel 2015</i> [38], - Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [39]
Kryteria włączenia		
- Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego/zespół bolesnego pęcherza moczowego (IC/BPS) potwierdzone na podstawie całkowitego wyniku ≥ 8 według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego <i>O'Leary-Sant</i> (ICSI) oraz wyniku > 0 w przypadku każdego z komponentów (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania moczu oraz nokturia) niezwiązane z infekcją dróg moczowych na co najmniej 6 miesięcy przed skrinowaniem;		

- Co najmniej 10 mikcji w ciągu dnia (≥ 30 mikcji w ciągu 3 kolejnych dni), z czego ≥ 1 miała miejsce w ciągu nocy (wynik ≥ 1 w punkcie trzecim wskaźnika ICSI);
- Brak leczenia dopęcherzowego (np. rozszerzanie pęcherza, dimetylosulfotlenek) oraz cystoskopii w ciągu 4 tygodni przed skринingiem;
- Brak dowodów mikroskopowych na obecność krwimoczu lub brak dodatniego wyniku na istnienie znaczącej choroby urologicznej w ciągu ostatniego roku;
- Niestosowanie leków wpływających na objawy IC/BPS (m.in. leki przeciwdepresyjne, antyhistaminowe, przeciwskurczowe, przeciwoholinergiczne) w ciągu 4 tygodni przed skринingiem;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

Brak danych

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		PPS	BSC ^{^^}
Liczebność		122	118
Wiek w latach, średnia (SD); mediana (zakres)		42,7 (15,71); 42,0 (19; 85)	44,6 (14,58); 44,0 (18; 78)
Płeć żeńska, n (%)		113 (92,6)	101 (85,6)
Rasa, n (%)	Kaukaska	103 (84,4)	103 (87,3)
	Czarna	8 (6,6)	6 (5,1)
	Azjatycka	5 (4,1)	1 (0,8)
	Hiszpanie	5 (4,1)	7 (5,9)
	Inna	1 (0,8)	1 (0,8)
BMI (kg/m ²), średnia (SD); mediana (zakres)		27,1 (11,02); 24,7 (16,8; 129,8)	27,0 (6,50); 25,7 (17,1; 45,4)
Całkowity wynik w ICSI*, średnia (SD); mediana (zakres)		13,3 (3,12); 14,0 (8; 20)	13,8 (3,06); 14,0 (7; 20)
Skala intensywności bólu [^] , średnia (SD); mediana (zakres)		4,7 (2,25); 5,0 (0; 10)	5,2 (2,25); 5,0 (0,10)
Częstość oddawania moczu na dzień [^] , średnia (SD); mediana (zakres)		14,7 (4,02); 13,8 (10; 35)	16,0 (7,79); 14,3 (9; 77)
Pacjenci nieleczeni wcześniej PPS, n (%)		106 (86,9)	97 (82,2)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	100 mg polisiiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiiarczanu pentożanu sodu na dobę) 3 razy na dobę	
Sposób podawania leku	doustne	doustne
Leczenie dodatkowe	Jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że wpływają na objawy IC/BPS, należy ograniczyć do ≤ 28 dni, w zależności od zaostreżeń.	
Okres trwania badania	6 miesięcy	
Okres leczenia	6 miesięcy	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Osoby reagujące na leczenie na podstawie oceny <i>Global Response Assessment</i>	Liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny <i>Global Response Assessment</i> (ang. <i>Global Response Assessment</i> , GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia. Ocenę GRA przeprowadzono w 7-punktowej skali, w której pacjenci mogli ocenić ogólną reakcję na leczenie w porównaniu z oceną wyjściową jako znaczne pogorszenie, umiarkowane pogorszenie, nieznaczne pogorszenie, brak zmian, nieznaczną poprawę, umiarkowaną poprawę lub znaczną poprawę. Pacjenci zgłaszający jedną z dwóch ostatnich kategorii zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie.	n (%), OR (95% CI)

*Suma 4 indywidualnych pytań, każde w skali 0-5, wyższe wyniki wskazują na gorsze symptomy; ^11-punktowa skala (0-10), gdzie 0 oznacza brak bólu, 10 - ból tak silny, jaki można sobie wyobrazić; &Pochodzi ze średniej liczby codziennych zdarzeń z 24-godz. rekordu moczu zbieranego w ciągu 3 kolejnych dni przed rozpoczęciem badania, N=110 pacjentów dla PPS, N = 107 pacjentów dla placebo; **Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov; \$Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

Tabela 41. Charakterystyka badania *Sant 2003*

Badanie		<i>Sant 2003</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania wg AOTMiT		IIA
Ocena wg narzędzia <i>RoB2</i>		Wysokie ryzyko błędu systematycznego (badanie o niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (7 ośrodków)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>), podwójnie pozorowane (<i>double-masked</i>), badanie o schemacie czynnikowym 2x2.
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani w równych proporcjach do jednego z czterech ramion terapeutycznych (PPS w dawce 100 mg 3 razy dziennie, hydroksyzyna w docelowej dawce 50 mg raz dziennie przyjmowana przed snem, obydwa leki zawierające substancje czynne lub PL) przy zastosowaniu randomizacji blokowej ze stratyfikacją pod względem ośrodka klinicznego. Pacjenci otrzymujący hydroksyzynę oraz terapię skojarzoną nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.
	Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>).
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> <i>I-rzędowy</i> : liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny <i>Global Response Assessment</i> (ang. <i>Global Response Assessment</i> , GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia

	<i>II-rzędowe: kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index, University of Wisconsin Symptom score, objawy zgłaszane przez pacjentów dotyczące bólu/dyskomfortu i parcia na mocz oraz wyniki dobowego dzienniczka mikcji. Ocenę przeprowadzono po 3, 7, 10, 17 oraz 24 tygodniach po randomizacji.</i> Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, parametry laboratoryjne
Analiza ITT	Niezachowana w analizie skuteczności za wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla analizy wieloczynnikowej. W badaniu <i>Sant 2003</i> nie przedstawiono danych dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie PPS oraz grupy pacjentów otrzymujących placebo.
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne. Przedstawiono informację na temat utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 10/25 (40%), utraty pacjentów z badania z powodu braku satysfakcji z leczenia lub zmiany objawów: 7/25 (28%), utraty pacjentów z badania z innych powodów: 8/25 (32%).
Źródła finansowania	<i>Quintiles; Pharmacia Corporation, Alza Corporation, Medtronic, Ortho-McNeil, Eli Lilly, ICOS, Alza Pharmaceuticals, Pharmacia, Bristol-Myers Squibb, Bioform, Abbey Moore, Roche, Lilly, Pfizer, Bard, Pharmacia, Yamanouchi, Indevus, Ono Pharmaceuticals, Bayer, GlaxoSmithKline</i>
Publikacje do badania	<i>Sant 2003 [40]</i>
Kryteria włączenia	
• Wiek ≥ 18 lat; • Diagnoza śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego potwierdzona na podstawie cystoskopii i hydrodystencji, zgodnie z kryteriami Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Trawiennego i Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>); • Umiarkowane objawy w częstoci oddawania moczu (co najmniej 11 razy dziennie) i bólu/dyskomfortu (ocenione jako co najmniej 4 w 0–9 skali Likerta), przez co najmniej 24 tygodnie przed rozpoczęciem badania; • Pisemna zgoda na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
• Występowanie kiedykolwiek: kamieni pęcherza moczowego, gruczołowego zapalenia pęcherza moczowego, chorób neurologicznych lub cystopatii cukrzycowej, złośliwych guzów pęcherza moczowego, raka cewki moczowej; • Występowanie w ciągu ostatnich 3 lat: raka macicy, raka szyjki macicy lub pochwy u kobiet; • Występowanie w ciągu ostatnich 6-12 tygodni: bakteryjnego zakażenia dróg moczowych, aktywnej opryszczki narządów płciowych, krwiomoczu; • Jednoczesne występowanie: aktywnych kamieni w cewce moczowej, kamieni w cewce moczowej, uchyłków cewki moczowej, udokumentowanego przewlekłego bakteryjnego zapalenia gruczołu krokowego (wyłącznie u mężczyzn), aktywnego zapalenia pochwy, ciąży oraz karmienie piersią (wyłącznie u kobiet); • Zastosowanie w przeszłości: cyklofosfamidu, napromieniania miednicy, cystoplastyki augmentacyjnej, cystektomii lub cystolizy, neurektomii, wszczepionego stymulatora nerwów obwodowych, operacji lub leczenia prostaty (wyłącznie u mężczyzn); • Zastosowanie/Przejsie w ciągu ostatnich 24 tygodni: dopęcherzowo pałeczki <i>Calmette'a-Guérina</i> (BCG), operacyjnego leczenia nietrzymania moczu, cystocele, rectocele, operacji przezpochwowych, histerektomii, wypadnięcia pochwy, porodu naturalnego lub cesarskiego cięcia (wyłącznie u kobiet); • Zastosowanie/Przejsie w ciągu ostatnich 6-12 tygodni: rozszerzenia cewki moczowej, cystometrogramu, urodynamiki, cystoskopii/hydrodystencji, biopsji pęcherza moczowego, biopsji prostaty (wyłącznie u mężczyzn), jakiegokolwiek leczenia dopęcherzowego innego niż BCG; • Rozpoczęcie w ciągu ostatnich 4 tygodni jakiejkolwiek nowej terapii na śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego, okres <i>wash-out</i> dla doustnego PPS oraz hydroksyzyny[^]; • Obecne stosowanie: cymetydyny, dopęcherzowej heparyny, przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, uspokajających antagonistów receptora histaminowego-1;	

- Maksymalna objętość wydalanego moczu > 350 cm³, objętość moczu resztkowego > 150 cm³ oznaczona za pomocą ultradźwięków lub cewnika (wyłącznie u mężczyzn), test czynności wątroby > 1,5-krotności górnej granicy normy, odchylenia od normy w wynikach testów krzepnięcia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	PPS	BSC ^{^^}
Liczebność	29	31
Wiek w latach, średnia (SD)	48,7 (15,1)	41,6 (15,5)
Płeć żeńska, n (%)	26 (90)	28 (90)
Rasa, n (%)	Biała	21 (72)
	Czarna	4 (14)
	Hiszpanie	3 (10)
	Inna	1 (4)
Pacjenci z wcześniejszymi objawami trwającymi ≥52 tygodnie, n (%)	28 (96)	29 (94)
Ocena bólu (0-9), średnia (SD)	6,3 (1,4)	6,0 (1,3)
Ocena parcia na mocz (0-9), średnia (SD)	6,9 (1,2)	6,5 (1,5)
Częstość dobową, średnia (SD)	18,3 (6,8)	18,9 (10,3)
Wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (0-20), średnia (SD)	14,3 (3,3)	14,6 (3,3)
Wskaźnik dolegliwości związanych z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego (0-16), średnia (SD)	12,8 (2,7)	12,8 (2,4)
Wskaźnik śródmiąższowego zapalenia płuc w skali Wisconsin (0-42), średnia (SD)	30,4 (6,8)	32,9 (6,7)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	100 mg polisiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę (300 mg polisiarczanu pentożanu sodu na dobę)	3 razy na dobę
Sposób podawania leku	doustne	doustne
Leczenie dodatkowe	bd	
Okres trwania badania	6 miesięcy	
Okres leczenia	6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie 7-punktowej skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Liczby i odsetki osób reagujących na leczenie na podstawie oceny Global Response Assessment (ang. <i>Global Response Assessment</i> , GRA) dokonywanej przez pacjentów po 24 tygodniach leczenia. Ocenę GRA przeprowadzono w 7-punktowej skali, w której pacjenci mogli ocenić ogólną reakcję na leczenie w porównaniu z oceną wyjściową jako znaczne pogorszenie,	n (%), OR (95% CI)

	umiarkowane pogorszenie, nieznaczne pogorszenie, brak zmian, nieznaczną poprawę, umiarkowaną poprawę lub znaczną poprawę. Pacjenci zgłaszający jedną z dwóch ostatnich kategorii zdefiniowano jako osoby reagujące na leczenie.	
Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC oraz wpływ objawów związanych z IC na pacjenta. Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)
Ocena nasilenia bólu/dyskomfortu oraz parcia na pęcherz moczowy	Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)
24-godzinny profil moczu	Ocena na wejściu, a następnie w 3, 7, 10, 17 i 24 tygodniu leczenia.	Średnia zmiana (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Wstępny protokół badania wykluczał pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni PPS w dawce wynoszącej co najmniej 100 mg podawanej trzy razy dziennie lub hydroksyzyną w dawce 10 mg podawanej raz dziennie przez więcej niż 12 kolejnych tygodni. Powyższe kryterium zostało zmienione w celu usprawnienia rekrutacji. Około 15 z 121 pacjentów (12%) w badaniu zostało zrandomizowanych przed tą poprawką; ^^Placebo ujęto w niniejszej analizie jako 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.

16.5. Charakterystyka badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej

W przypadku badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji oraz analizowanych punktów końcowych.

Tabela 42. Charakterystyka badania *Sand 2008*

Badanie	<i>Sand 2008</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza badania RCT do którego włączono 380 pacjentów z IC leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniała podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> - Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)</i>; - Kwestionariusz satysfakcji pacjenta.
Źródła finansowania	<i>Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs</i>
Publikacje do badania	<i>Sand 2008</i> [41]
Kryteria włączenia	
Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC opartym na podstawie objawów IC trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz.	
Kryteria wykluczenia	
- Stosowanie innych terapii na IC; - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - Choroby wątroby lub istotne nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby;	

- Stosowanie warfaryny, antykoagulantów, heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu, streptokinazy lub aspiryny w wysokich dawkach (≥ 1 g);
- Obecność tętniaków, trombocytopenii, hemofilii, owrzodzeń przewodu pokarmowego, polipów, uchyłków;
- Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej w kale;
- Nadwrażliwość na PPS, celulozę mikrokrystaliczną, stearynian magnezu lub heparynę;
- Operacja przed, w trakcie lub w ciągu 4 tygodni po badaniu;
- Historia bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), pęcherza neurogennego, napromieniania miednicy, chemicznego zapalenia pęcherza moczowego lub raka w dolnej części brzucha;
- Gruźlicze zapalenie pęcherza moczowego, schistosomatoza dróg moczowych, bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), kamica pęcherza moczowego/moczowodu;
- Klinicznie istotne zapalenie pochwy lub obturacyjny łagodny przerost prostaty lub cewki moczowej i/lub niedrożność pęcherza moczowego, aktywna opryszczka narządów płciowych;
- Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy lub dopęcherzowej terapii na IC w ciągu 30 dni od włączenia do badania;
- Jakiegokolwiek schorzenia współistniejącego, które mogłoby zakłócać procedury badawcze;
- Przyjmowanie badanego leku lub urządzenia w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		PPS
Liczebność		128
Wiek w latach, średnia (zakres)		45,0 (19–84)
Płeć żeńska, %		90,6
Ciężkość objawów chorobowych według skali ICSI, %	Łagodne (0-6)	4,8
	Średnie (7-14)	68,5
	Ciężkie (15-20)	26,6
Czas od diagnozy IC w miesiącach, średnia (SD)		37,8 (58,0)
Liczba mikcji podczas przebudzenia, średnia (SD)		12,9 (5,3)
Średnia objętość mikcji na dobę w ml, średnia (SD)		127,3 (68,9)/N=126

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisiiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę, doustnie
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie dotychczas przyjmowanych leków w dotychczasowych dawkach, uwzględniając leki przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe na IC. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.
Okres obserwacji	32 tygodnie

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz satysfakcji pacjenta	Satysfakcja pacjentów z leczenia oceniana przez chorych w 4, 8, 16, 24 i 32 tygodniu terapii na podstawie kwestionariusza: Jak oceniasz zadowolenie z badanego leku PPS na objawy IC? (1) Niezwykłe zadowolony (2) Bardzo zadowolony (3) Zadowolony (4) Trochę niezadowolony (5) Bardzo niezadowolony	n (%)

	(6) Niezwykle niezadowolony Jak oceniasz korzyść ze stosowania badanego leku PPS na objawy IC? (1) Bardzo skorzystałem (2) Trochę skorzystałem (3) Niewiele skorzystałem (4) Brak korzyści Czy poleciłbyś terapię PPS na objawy IC drugiej osobie? (1) Tak (2) Nie (3) Nie jestem pewny Biorąc pod uwagę twoje doświadczenie z innymi lekami lub terapiami objawów IC, czy powiedziałbyś, że lek PPS zapewnia: (1) Znacznie lepszą ulgę w objawach (2) Nieco lepszą ulgę w objawach (3) Ten sam poziom ulgi w objawach (4) Nieco gorszą ulgę w objawach (5) Gorszą ulgę w objawach	
Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)	Kwestionariusz ICSI ocenia nasilenie objawów związanych z IC. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Ocena przez chorych w 4, 8, 16, 24 i 32 tygodniu terapii na podstawie kwestionariusza ICSI.	n (%)

Tabela 43. Charakterystyka badania *Nickel 2008a*

Badanie	<i>Nickel 2008a</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniała podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> - Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI); - Kwestionariusz MOS SexFn (<i>The Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale</i>); - Kwestionariusz MOS Short Form (SF)-12 QOL.
Źródła finansowania	<i>Ortho Women's Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</i>
Publikacje do badania	<i>Nickel 2008a</i> [42]
Kryteria włączenia	
Diagnoza IC oparta na podstawie historii objawów IC trwających co najmniej 6 miesięcy lub pozytywnego wyniku badania endoskopowego, dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz.	
Kryteria wykluczenia	
Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy bądź terapii dopęcherzowej w ciągu 30 dni.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	PPS
Liczebność	128

Wiek w latach, średnia (SD)	44,97 (14,02)	
Płeć żeńska, n (%)	116 (91)*	
Wynik w skali ICSI, średnia (SD)	12,27 (3,49) dla N=124	
Wyniki kwestionariusza funkcjonowania seksualnego MOS, średnia (SD)	56,06 (37,96) dla N=121	
Wyniki fizycznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (SD)	41,70 (11,10) dla N=123	
Wyniki psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (SD)	45,95 (10,99) dla N=123	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	100 mg polisiarczanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz antyhistaminowych podczas trwania badania.	
Okres obserwacji	32 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Symptom Index</i>	Kwestionariusz ICSI ocenia nasilenie objawów związanych z IC. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC. Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>MOS SexFn (The Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale)</i>	Kwestionariusz ocenia libido, pobudzenie oraz problemy związane z życiem seksualnym. Składa się z 4 obszarów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie seksualne (wynik od 0-100). Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>MOS Short Form (SF)-12 QOL</i>	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Na każdą kategorię składa się ocena 4 podskal punktowanych maksymalnie do 50 punktów. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie. Ocena w 8, 16, 24 oraz 32 tygodniu badania.	Średnia (SD)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 44. Charakterystyka badania Nickel 2008b

Badanie	Nickel 2008b
Charakterystyka badania	

Metodyka	Retrospektywna analiza opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniała podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).				
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> Kwestionariusz O’Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI) oraz O’Leary-Sant IC Problem Index (ICPI).				
Źródła finansowania	Ortho Women’s Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.				
Publikacje do badania	Nickel 2008b [43]				
Kryteria włączenia					
Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC opartym na podstawie objawów IC trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz.					
Kryteria wykluczenia					
- Stosowanie innych terapii na IC; - Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - Choroby wątroby lub istotne nieprawidłowości w wynikach testów czynności wątroby; - Stosowanie warfaryny, antykoagulantów, heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu, streptokinazy lub aspiryny w wysokich dawkach (≥1 g); - Obecność tętniaków, trombocytopenii, hemofilii, owrzodzeń przewodu pokarmowego, polipów, uchyłków; - Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej w kale; - Nadwrażliwość na PPS, celulozę mikrokrystaliczną, stearynian magnezu lub heparynę; - Operacja przed, w trakcie lub w ciągu 4 tygodni po badaniu; - Historia bakteryjnego zapalenia pęcherza moczowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), pęcherza neurogennego, napromieniania miednicy, chemicznego zapalenia pęcherza moczowego lub raka w dolnej części brzucha; - Gruźlicze zapalenie pęcherza moczowego, schistosomatoza dróg moczowych, bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania), kamica pęcherza moczowego/moczowodu; - Klinicznie istotne zapalenie pochwy lub obturacyjny łagodny przerost prostaty lub cewki moczowej i/lub niedrożność pęcherza moczowego, aktywna opryszczka narządów płciowych; - Stosowanie PPS w ciągu 3 miesięcy lub dopęcherzowej terapii na IC w ciągu 30 dni od włączenia do badania; - Jakiegokolwiek schorzenia współistniejące, które mogłoby zakłócać procedury badawcze; - Przyjmowanie badanego leku lub urządzenia w ciągu 30 dni od włączenia do badania.					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Cecha populacji/parametr		Wczesne leczenie		Późne leczenie	
		≤3 miesiące	≤6 miesięcy	≥24 miesiące	≥36 miesięcy
Liczebność, n		41	57	46	36
Wiek w latach, średnia (zakres)		40 (22-67)	41 (19-77)	48 (24-84)	49 (24-84)
Płeć żeńska, %		87,8	87,7	95,7	97,2
Rasa biała, %		92,7	94,7	91,3	94,4
Wynik w skali ICSI, średnia (SD)		11,4 (3,18)	11,7 (3,33)	13,0 (3,50)	13,1 (3,38)
Wynik w skali ICPI, średnia (SD)		10,6 (3,29)	10,9 (3,45)	11,6 (3,36)	11,6 (3,29)
Nasilenie ciężkości objawów chorobowych według skali ICSI, %	Ciężkie (15-20)	7 (17,1)	13 (22,8)	13 (28,3)	11 (30,6)
	Umiarkowane (7-14)	31 (75,6)	40 (70,2)	30 (65,2)	22 (61,1)
	Łagodne (0-6)	2 (4,9)	3 (5,3)	1 (2,2)	1 (2,8)
	Dane niedostępne	1 (2,4)	1 (1,8)	2 (4,3)	2 (5,6)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania	100 mg polisiiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Leczenie dodatkowe	Pacjenci mogli kontynuować stosowanie dotychczas przyjmowanych leków w dotychczasowych dawkach, uwzględniając leki przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe na IC. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.	
Okres obserwacji	32 tygodnie	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)</i>	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC.	Średnia (SD)
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Problem Index (ICPI)</i>	Ocenia wpływ objawów związanych z IC na pacjenta. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 16 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC.	Średnia (SD)

Tabela 45. Charakterystyka badania *Nickel 2009*

Badanie	<i>Nickel 2009</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza (analiza <i>post-hoc</i>) opublikowanego wcześniej badania RCT, do którego włączono 380 pacjentów z IC leczonych PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień. Analiza uwzględniała podgrupę pacjentów stosujących PPS w dawce 300 mg/dzień (N=128).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: • Kwestionariusz <i>O'Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)</i>; • Kwestionariusz MOS Short Form (SF)-12 QOL; • Zmodyfikowana skala <i>Medical Outcomes Study Sleep</i>; • Odpowiedź na leczenie.
Źródła finansowania	<i>Ortho Women's Health and Urology, a Division of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.</i>
Publikacje do badania	<i>Nickel 2009</i> [44]
Kryteria włączenia	
• Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym IC opartym na podstawie objawów IC trwających co najmniej 6 miesięcy (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstotliwość oddawania moczu, nokturia) oraz na podstawie pozytywnego wyniku badania endoskopowego (obecność glomerulacji i/lub wrzodów Hunnera), dodatkowo o dowolnym czasie trwania w przypadku bólu pęcherza moczowego oraz parcia na mocz.	
Kryteria wykluczenia	
Nie przedstawiono.	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		PPS
Liczebność		128
Wiek w latach, średnia (zakres)		45,0 (19–84)
Płeć żeńska, %		90,6
Nasilenie ciężkości objawów chorobowych według skali ICSI, %	Łagodne (0-6)	4,8
	Średnie (7-14)	68,5
	Ciężkie (15-20)	26,6
Wynik w skali ICSI, średnia (zakres)*		12,3 (5–20)
Wyniki kwestionariusza <i>MOS Sleep</i> , średnia (zakres)**		58,4 (3,3–93,3)
Wyniki fizycznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (zakres)^		41,7 (16–60)
Wyniki psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12, średnia (zakres)^		46,0 (12–64)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku		100 mg polisiiarctanu pentozanu sodu trzy razy na dobę, doustnie
Leczenie dodatkowe		Pacjenci otrzymujący stabilną terapię na IC (leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne lub antyhistaminowe) mogli kontynuować leczenie. Pacjenci nie mogli natomiast rozpocząć stosowania leków przeciwdepresyjnych lub antyhistaminowych w czasie trwania badania.
Okres obserwacji		32 tygodnie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie u pacjentów co najmniej 30% redukcji w danym punkcie badania (32 tydzień lub ostatnia obserwacja) w skali ICSI względem wartości wyjściowej.	n (%)
Zmodyfikowany kwestionariusz <i>MOS Sleep</i>	Ocenia 6 obszarów snu, takie jak: inicjacja snu (1 obszar), utrzymanie (1 obszar), problemy z oddychaniem (1 obszar), adekwatność (2 obszary) oraz senność (1 obszar). Ocena od 0 do 100, wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie snu.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p
Kwestionariusz <i>O’Leary-Sant IC Symptom Index (ICSI)</i>	Ocenia nasilenie objawów związanych z IC. Składa się z 4 pytań z całkowitym możliwym wynikiem 20 punktów. Wyższy wynik wskazuje na cięższe nasilenie objawów IC.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p
Kwestionariusz <i>MOS Short Form (SF)-12 QOL</i>	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie.	wartość wyjściowa, wartość końcowa, p

*Dla N=124; **Dla N=126; ^Dla N=123

16.6. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej

W przypadku badań włączonych do oceny efektywności praktycznej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji oraz analizowanych punktów końcowych.

Tabela 46. Charakterystyka badania Hanno 1997

Badanie		Hanno 1997	
Charakterystyka badania			
Ocena wg NICE		6/8	
Metodyka badania		Długoterminowe (1986-1996), prospektywne badanie, typu <i>open-label</i> (podtyp IVC)	
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Oceniane punkty końcowe:</u> • Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (ang. <i>global evaluation scales</i>); • Wpływ leczenia na ból, parcie na mocz, częstość oddawania moczu i oddawania moczu w nocy; • Zdarzenia niepożądane.	
Źródła finansowania		Baker Norton Pharmaceuticals	
Publikacje do badania		Hanno 1997 [45]	
Kryteria włączenia			
• Pacjenci płci męskiej i żeńskiej, u których zdiagnozowano wcześniej IC na podstawie oceny objawów i badania cystoskopowego; • Pisemna zgoda na udział w badaniu.			
Kryteria wykluczenia			
• Pacjenci <18 roku życia; • Kobiety w ciąży, w okresie laktacji, w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń; • Dowody na aktywność choroby wrzodowej; • Udokumentowane zaburzenia krwawienia lub koagulopatia; • Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego; • Dowody lub diagnoza osteoporozy; • Stwierdzona alergia na polisiarczan pentożanu sodu lub substancje pomocnicze; • Pęcherz neurogenny; • Rak pęcherza moczowego; • Schistosomatoza pęcherza moczowego; • Niezdolność do wykonania dalszych badań lub instrukcji.			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		PPS	
Liczebność		2809	
Wiek w latach, %	<20 lat	1	
	21 - 40 lat	40	
	41 – 50 lat	23	
	51 - 60 lat	12	
	>60 lat	23	
Płeć żeńska, %		90	
Rasa biała, %		94	

Pacjenci z historią IC ≥3 lat, %		61	
Wyjściowe nasilenie objawów, %	Ból/dyskomfort	Brak/łagodny	7
		Umiarkowany	31
		Ciężki/Nie do wytrzymania	56
		Nieznany	6
	Nagła potrzeba wydalania moczu	Brak/łagodna	14
		Umiarkowana	34
		Ciężka	51
		Nieznana	1
	Częstotliwość wydalania moczu	<8	8
		8-24	67
		25-72	20
		≥73	1
		Nieznana	3
	Nokturia	<3	21
		3-10	67
		11-24	7
		≥25	2
		Nieznana	3
Obecność wrzodu Hunnera, %		14	
Obecność szczelin, blizn lub glomerulacji, %		80	
Pacjenci niestosujący w przeszłości DMSO lub brak informacji na temat stosowania DMSO, %		29	
Pacjenci stosujący 1 cykl DMSO, %		57	
Pacjenci stosujący ≥2 cykle DMSO, %		14	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podania leku		100 mg polisiiarczianu pentożanu sodu trzy razy na dobę, doustnie	
Okres trwania badania		Do 10 lat (1986-1996), powyżej 60 miesięcy Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 35 miesięcy, jednakże z powodu nowych pacjentów włączanych nieprzerwanie w trakcie trwania badania (od 1986 do 1996 r.) czas trwania leczenia wśród poszczególnych pacjentów był różny. Spośród 2809 pacjentów włączonych do badania, 585 (21%) było aktywnych (otrzymali lek po 1 sierpnia 1995 r.) w czasie trwania analizy, 2112 przerwało leczenie (59% przerwało leczenie w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii).	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub większą poprawą według całkowitej skali oceny (ang. <i>global evaluation scales</i>)	Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-6, gdzie: 1 = gorzej, 2 = brak zmian, 3 = niewielka poprawa, 4 = umiarkowana poprawa, 5 = duża poprawa, 6 = całkowita poprawa. W ramach całkowitej skali oceny analizowano ogólną poprawę, poprawę w zakresie bólu oraz poprawę w zakresie parcia na mocz.	Odsetki pacjentów
Skala bólu/dyskomfortu	Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 2-punkty w porównaniu z wartością wyjściową. Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-10, gdzie: 0 = brak, 1-3 = łagodne, 4-6 = umiarkowane, 7-9 = ciężkie, 10 – nie do wytrzymania.	Odsetki pacjentów
Skala intensywności parcia na mocz	Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 1-punkt w porównaniu z wartością wyjściową. Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania. Ocena według skali 0-3, gdzie: 0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie.	Odsetki pacjentów
Częstotliwość oddawania moczu	Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 3-punkty w porównaniu z wartością wyjściową. Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania (liczba mikcji/dzień).	Średnia (SD)
Nokturia	Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 1-punkt w porównaniu z wartością wyjściową. Na podstawie kwestionariuszy wypełnianych po 3 miesiącach leczenia porównywanych z	Średnia (SD)

	kwestionariuszami wypełnianymi na początku badania (liczba mikcji/noc).
--	---

Tabela 47. Charakterystyka badania Jepsen 1998

Badanie	Jepsen 1998
Charakterystyka badania	
Ocena wg skali NICE	6/8
Metodyka	Długoterminowe (1987-1995), prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (<i>podtyp IVC</i>)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Oceniane punkty końcowe: - Ogólna poprawa; - Zdarzenia niepożądane; - Utrata pacjentów z badania.
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Jepsen 1998 [46]
Kryteria włączenia	
- Diagnoza IC na podstawie kombinacji drażliwych objawów związanych z wydalaniem, brakiem zakażenia moczu i innych obiektywnych przyczyn objawów oraz wyników badań endoskopowych (np. historia nowotworów urotelialnych, wcześniejsza radioterapia miednicy) oraz cystoskopii w znieczuleniu z hydrodystensją przed wejściem do badania; - Pacjenci z objawami choroby; - Pacjenci z co najmniej jednym wcześniejszym leczeniem, które zakończyło się niepowodzeniem.	
Kryteria wykluczenia	
- Pacjenci <18 roku życia; - Kobiety w ciąży, w okresie laktacji, w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń; - Obecność wrzodów trawiennych; - Skaza krwotoczna; - Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego; - Osteoporoza; - Stwierdzona alergia na polisiiarczan pentozanu sodu; - Brak pisemnej zgody; - Niezdolność do wykonania dalszych badań lub instrukcji.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	PPS
Liczebność	97
Wiek w latach, średnia (zakres)	45 (19-81)
Liczba kobiet, n (%)	92 (95)*
Czas trwania objawów choroby w miesiącach, średnia (zakres)	66 (6 - 240)
Obecność wrzodu Hunnera podczas cystoskopii, %	7,4
Obecność innych nieprawidłowości^ podczas cystoskopii, %	7,7
Pacjenci z przewlekłymi zapaleniami (od łagodnych do ciężkich), obrzękami, i/lub przekrwieniem naczyń podśluzówkowych, n (%) / N	41 (80,4)/51
Wcześniejsze leczenie, n (%) Klorpaktyna**	76 (78,4)

	DMSO (dimetylosulfotlenek)**	74 (76,3)			
	Azotan srebra**	28 (28,9)			
	Hydrodystencja	24 (24,7)			
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	23 (23,7)			
	Leki spazmolityczne	8 (8,2)			
	Fenazopirydyna	3 (3,1)			
	PPS	3 (3,1)			
	Heparyna	2 (2,1)			
	Inne	6 (6,2)			
Podgrupy pacjentów		PPS <3	PPS >3	PPS-C	PPS-C18
N		22	64	11	6
Parametry cystoskopowe	Pojemność pęcherza (ml)	642	572	626	564
	Obecność krwi w moczu (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,4	2,8	2,6	2,6
	Glomerulacje (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,5	2,8	2,6	2,4
	Krwawe wybroczyny (stopień ciężkości oceniany 0-5)	2,8	3,2	3,0	3,0
	Wrzód Hunnera, %	4,7	7,8	11	0
	Nieprawidłowość pęcherza, %	14,3	6,5	11	20
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie i sposób podania		100 mg polisiarczanu pentożanu sodu trzy razy na dobę, doustnie			
Leczenie dodatkowe		Brak leczenia#: 33 pacjentów (34%), antydepresanty: 21 pacjentów (21,6%), leki przeciwbólowe: 21 pacjentów (21,6%), fenazopirydyna: 6 pacjentów (6,2%), leki przeciwnowotworowe: 11 pacjentów (11,3%), leki przeciwlękowe: 9 pacjentów (9,3%), antybiotyki: 9 pacjentów (9,3%), leki antyhistaminowe: 1 pacjent (1,0)			
Okres trwania badania		Do 116 miesięcy. Średni czas od zakończenia leczenia do wypełnienia kwestionariuszy wynosił 42 miesiące (zakres: 0-306). W badaniu Jepsen 1998 pacjentów podzielono na 3 grupy: 1) PPS <3: pacjenci, którzy przerwali leczenie po <3 miesiącach leczenia; 2) PPS >3: pacjenci, którzy przerwali leczenie po >3 miesiącach leczenia; 3) PPS-C: pacjenci, którzy nadal kontynuują leczenie do zakończenia badania. Do ostatniej grupy wchodziła podgrupa pacjentów leczonych PPS >18 miesięcy (PPS-C18). Średni czas trwania leczenia u wszystkich pacjentów wynosił 12,3 miesiąca.			

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Ogólna poprawa	Oceniany przez pacjentów na podstawie kwestionariusza.	n (%)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Nieprawidłowości inne niż wrzody, szczeliny, blizny i wybroczyny; *Podanie dopęcherzowe; #Za wyjątkiem estrogenów oraz tabletek antykoncepcyjnych

17. ZAŁĄCZNIK E – SZCZEGÓŁOWY PROCES SELEKCJI BADAŃ DLA CYSTEKTOMII

17.1. Proces selekcji publikacji dla zestawienia danych dotyczącego porównania PPS vs cystektomia

W przypadku porównania PPS z cystektomią selekcja pełnych tekstów publikacji przebiegała dwuetapowo.

W I etapie – analizowano badania pod kątem zgodności populacji oraz interwencji z przedstawionymi kryteriami włączenia. Listę publikacji wykluczonych z powodu nieadekwatnej populacji oraz nieadekwatnej interwencji przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 23.9.3.

W II etapie – badania spełniające kryteria włączenia odnośnie do populacji oraz interwencji analizowano pod kątem zbieżności ze zidentyfikowanymi badaniami, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS, w zakresie sposobu oceny punktów końcowych.

W przypadku stwierdzenia zbieżności w zakresie sposobu oceny danego punktu końcowego badanie takie ostatecznie zostało wykorzystane w zestawieniu danych.

W II etapie selekcji: zidentyfikowano 8 badań retrospektywnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chirurgicznego w analizowanym wskazaniu (*Hughes 1995, Lotenfoe 1995, Christmas 1996, Linn 1998, Kochakarn 2007, Rossberger 2007, Kim 2014, Queissert 2022*). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych badań wraz z oceną możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (zestawienie danych: PPS vs postępowanie chirurgiczne [cystektomia]).



Tabela 48: Zestawienie badań, w których analizowano operacje chirurgiczne (cystektomia) [Hughes 1995, Lotenfoe 1995, Christmas 1996, Linn 1998, Kochakarn 2007, Rossberger 2007, Kim 2014, Brandt 2019, Queissert 2022] wraz z oceną zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego (zestawienia danych)

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Interwencja	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS	Wnioski
Lotenfoe 1995 [202]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z opornym na leczenie IC, z glomerulacjami, sporadycznymi wrzodami Hunnera i krwimoczem N=22	Cystektomia i uretorektomia lub cystoprostatektomia z odprowadzeniem moczu	- Wskaźnik powodzenia operacji; - Wskaźnik powodzenia operacji w zależności od grupy wiekowej, czasu trwania objawów; - Pojemność pęcherza; - Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	W żadnym z badań włączonych po stronie PPS nie analizowano punktów końcowych, które oceniano w badaniu <i>Nurse 1991</i> .	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych (brak zbieżnych punktów końcowych)
Hughes 1995 [172]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z ciężkimi objawami IC, z krwawymi wybroczynami (N=31) lub wrzodami Hunnera, którzy nie reagowali na leczenie zachowawcze N=32	Cystektomia nadtrygonalna, cystektomia częściowa (subtotal cystectomy) oraz cystoplastyka	- Ocena poprawy lub wyleczenia w zależności od wyjściowej pojemności pęcherza moczowego; - Liczba pacjentów, u których istniała konieczność przeprowadzenia kolejnym zabiegów chirurgicznych; - Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	W żadnym z badań włączonych po stronie PPS nie analizowano punktów końcowych, które oceniano w badaniu <i>Hughes 1995</i> .	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych (brak zbieżnych punktów końcowych)

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Interwencja	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS	Wnioski
Christmas 1996 [184]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z przewlekłym, ciężkim IC, z opornym na leczenie zachowawcze, pacjenci z krwawymi wybroczynami N=27	Cystektomia częściowa oraz zastąpienie pęcherza metodą ileocystoplastyki	• Częstość oddawania moczu na dzień; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Pojemność nowego pęcherza moczowego; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	• Badanie <i>Mulholland 1990</i> w zakresie częstości oddawania moczu na dzień oraz częstości oddawania moczu w nocy. W badaniu <i>Mulholland 1990</i> wyniki przedstawiono w postaci średniej (SE). W badaniu <i>Christmas 1996</i> podano jedynie informację, co ile godzin miała miejsce mikcja oraz zakres nokturii.	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych (w zakresie zbieżnych punktów końcowych: odmienny sposób raportowania)
Linn 1998 [33]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z opornym na leczenie IC, z glomerulacjami z krwawieniem wyroczynowym oraz owrzodzeniami błony śluzowej N=23	Cystektomia częściowa (podtrygonalna lub nadtrygonalna) oraz ortotopowe odtworzenie pęcherza metodą Mainz I	• Częstość oddawania moczu na dzień; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Ocena nasilenia bólu; • Funkcjonalna pojemność pęcherza moczowego; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	• Badanie <i>Mulholland 1990</i> w zakresie częstości oddawania moczu na dzień oraz częstości oddawania moczu w nocy	Istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych
Kochakarn 2007 [184]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z IC, z glomerulacjami, u których wystąpiło niepowodzenie po wcześniejszym leczeniu zachowawczym N=35	Całkowita cystektomia oraz zastąpienie pęcherza	• Ocena nasilenia bólu w skali SF-36 (VAS); • Wyniki fizycznego komponentu kwestionariusza SF-36; • Wyniki psychicznego komponentu kwestionariusza SF-36;	W żadnym z badań włączonych po stronie PPS nie analizowano punktów końcowych, które oceniano w badaniu <i>Kochakarn 2007</i> .	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych (brak zbieżnych punktów końcowych)



Referencja	Metodyka badania	Populacja	Interwencja	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS	Wnioski
				• Trzymanie moczu w ciągu dnia (kontynencja); • Trzymanie moczu w ciągu nocy; • Samoistne oddawanie moczu; • Mocz resztkowy; • Pojemność pęcherza; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).		
Rossberger 2007 [200]	Badanie rertospektywne	Pacjenci z klasycznym IC oraz z IC bez występujących wrzodów. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej wielokrotne i zróżnicowane leczenie N=47	Cystektomia nadtrygonalna i ileocystoplastyka, niekontynentna ureterocutaneostomia/ urostomia metodą Brickera, kontynentne odprowadzenie moczu za pomocą Kock pouch, kontynentne ortotopowe odprowadzenie moczu	• Porównanie dwóch grup pacjentów (z klasyczną postacią IC oraz bezwrzodową postacią IC) w zakresie charakterystyki wejściowej; • Niepowodzenie leczenia zgodnie z kryteriami zlagodzenia objawów, stabilnej czynności nerek i nienaruszonej rekonstrukcji dróg moczowych; • Częstość oddawania moczu na dobę; • Funkcjonalna pojemność pęcherza; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	W żadnym z badań włączonych po stronie PPS nie analizowano punktów końcowych, które oceniano w badaniu Rossberger 2007.	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych (brak zbieżnych punktów końcowych)

Referencja	Metodyka badania	Populacja	Interwencja	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS	Wnioski
Kim 2014 [34]	Badanie retrospektywne	Pacjenci z opornym na leczenie IC/BPS ze zmianami Hunnera N=40	Ileocystoplastyka augmentacyjna z cystektomią nadtrygonalną	• Częstość oddawania moczu; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Pojemność pęcherza moczowego (funkcjonalna pojemność pęcherza (FBC), maksymalna pojemność cystometryczna (MCC), maksymalne natężenie przepływu (MFR), resztkowa objętość moczu (RU), objętość moczu na mikcję (VV); • Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom Index; • Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Problem Index; • Ocena nasilenia bólu; • Niepowodzenie leczenia; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).	• Badanie <i>Mulholland 1990</i> w zakresie częstości oddawania moczu na dzień, częstości oddawania moczu w nocy oraz średniej objętości moczu na mikcję; • Badanie <i>Parsons 1993</i> w zakresie średniej objętości moczu na mikcję.	Istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych
Queissert 2022 [35]	Badanie retrospektywne*	Pacjenci z wrzodziejącym, opornym na leczenie IC/BPS N=26	Cystektomia nadtrygonalna oraz cystoplastyka augmentacyjna	• Częstość oddawania moczu w dzień; • Częstość oddawania moczu w nocy (nokturia); • Średnia objętość na mikcję; • Funkcjonalna pojemność	• Badanie <i>Mulholland 1990</i> w zakresie częstości oddawania moczu na dzień, częstości oddawania moczu w nocy oraz średniej objętości moczu na mikcję.	Istnieje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych



Referencja	Metodyka badania	Populacja	Interwencja	Główne punkty końcowe	Potencjalne badania do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo PPS	Wnioski
				pęcherza; • Maksymalna pojemność cystometryczna; • Maksymalne natężenie przepływu; • Reszkowa objętość moczu; • Kwestionariusz ICSI; • Kwestionariusz ICPI; • Kwestionariusz IC Symptom and Problem Index; • Ocena nasilenia bólu w 10-cm skali VAS; • Bezpieczeństwo (powikłania pooperacyjne).		

*Analiza retrospektywna (zbieranie danych), a następnie prospektywna ocena

Możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania/zestawienia danych PPS vs cystektomia

Na podstawie przeprowadzonego w powyższej tabeli porównania w zakresie metodyki, charakterystyki populacji docelowej badań i włączonych prób pacjentów, charakterystyki interwencji i ocenianych punktów końcowych, pomiędzy badaniami dla ocenianej interwencji włączonymi do analizy głównej (*Mulholland 1990, Parsons 1993*) a badaniami oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo cystektomii (*Hughes 1995, Lotenfoe 1995, Christmas 1996, Linn 1998, Kochakarn 2007, Rossberger 2007, Kim 2014, Queissert 2022*) stwierdzono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia danych w przypadku badań: *Linn 1998, Kim 2014* oraz *Queissert 2022*.

18. ZAŁĄCZNIK F - ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

18.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy: badanie *Parsons 1987* [36] oraz badanie *Nickel 2015* [38]. W próbie klinicznej *Parsons 1987* oceniana interwencja (polisiiarczan pentozanu sodu) była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka. Autorzy pracy *Parsons 1987* nie przedstawili jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatne dawkowanie [mieszane dawkowanie]). Natomiast do badania *Nickel 2015* włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego *elmiron*[®] (niespełnienie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na nieadekwatną populację). Charakterystyka pacjentów włączonych do pracy *Nickel 2015* była szersza niż wskazanie rejestracyjne dla leku *elmiron*[®], ponieważ nie objęto kryteriami włączenia obecności glomerulacji lub obecności wrzodów Hunnera. Ponadto do próby klinicznej *Nickel 2015* włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również (zamierzone lub nie) leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC.

Autorzy niniejszego opracowania w zakresie oceny skuteczności zdecydowali o przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości uwzględniających najważniejsze wyniki z:

- 4 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990*, *Parsons 1993*, *Sant 2003*, *Parsons 1987* (zgodność w zakresie populacji docelowej; z wyłączeniem badania *Nickel 2015*);
- 5 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990*, *Parsons 1993*, *Sant 2003*, *Parsons 1987* oraz *Nickel 2015*.

Autorzy niniejszego opracowania podjęli decyzję o przeprowadzeniu metaanalizy wyłącznie dla zbieżnych punktów końcowych z punktami końcowymi dostępnymi dla badań uwzględnionych w analizie głównej.

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania polisiiarczanu pentozanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z IC dostępne dowody pozwoliły na przeprowadzenie jednej analizy wrażliwości z uwzględnieniem 3 randomizowanych badań klinicznych: *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015*.

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do analizy wrażliwości wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką zastosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 16.4.

18.2. Skuteczność kliniczna

W analizie wrażliwości zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie dla punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi dostępnymi dla badań uwzględnionych w analizie głównej.

W związku z powyższym w analizie wrażliwości zostaną przedstawione wyniki dla ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*), oceny nasienia bólu przez pacjenta, oceny parcia na mocz przez pacjenta, średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średniej objętości na mikcję oraz liczby mikcji na dobę.

Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych oraz wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli.

18.2.1.1. Analiza wrażliwości dla populacji zgodnej z wnioskowaną (z wyłączeniem badania Nickel 2015)

Tabela 49. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69 (1,00; 7,25)	7 (4; 476)	0,050	OR=2,71 (1,65; 4,46) <i>fixed effects model</i> NNT=6 (4; 12)	Cochran Q=0,21(df=3) p=0,976 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7* (13)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48 (1,13; 5,45)	7 (4; 43)	0,024		
			BSC	74	12* (16)					
	Sant 2003	6 mies.	PPS	29	8 (28)	2,57 (0,68; 9,71)	-	0,164		
			BSC	31	4 (13)					
	Parsons 1987&	3 mies.	PPS	38	15 (39,5)	3,37 (1,13; 10,02)	5 (3; 35)	0,029		
			BSC	37	6 (16,2)					
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31 (0,89; 6,01)	-	0,087	OR=2,86 (1,65; 4,95) <i>random effects model</i> NNT=6 (4; 11)	Cochran Q=0,58(df=2) p=0,746 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	8* (14)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86 (1,33; 6,11)	5 (3; 18)	0,007		
			BSC	74	13* (18)					
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	27	12 (44)	4,53 (1,07; 19,19)	4 (2; 41)	0,040		
			BSC	20	3 (15)					
Parcie na mocz (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38 (0,82; 6,89)	-	0,110	OR=2,24 (1,29; 3,91) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,22(df=2) p=0,896 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	6* (11)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99 (0,91; 4,33)	-	0,085		



			BSC	74	13* (18)			NNT=8 (5; 23)				
		Parsons 1987	3 mies.	PPS	32	12 (38)	2,76	-	0,098			
				BSC	28	5 (18)	(0,83; 9,19)					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p^	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD), p\$	WMD (95% CI)^	Ocena heterogeniczności		
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm³)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	9,8	-	NS&	-	-	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	-
				BSC	56	7,6						
		Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	+20,4	-	NS&	93,8	106,9 (p=0,06)		
				BSC	74	-2,1						
		Parsons 1987**	3 mies.	PPS	21	13,1	-	0,009&	76,7	74,3 (p=0,6)		
				BSC	16	-2,4						
	Liczba mikcji na dzień	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-1	-	NS&	-	-	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń	-
				BSC	56	-1						
		Parsons 1987	3 mies.	PPS	21	0	-	NS&	18,0	18,0		
				BSC	16	0,7					18,8	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy; \$względem wartości wyjściowej;
 **W badaniu Parsons 1987 średnia objętość moczu została podana w ml; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz z 4 RCT (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z IC:

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): obliczony w wyniku metaanalizy 4 RCT iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,71 (95% CI: 1,65; 4,46). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,71 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi OR=2,86 (95% CI: 1,65; 4,95). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,86 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).
- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia wynosi OR= 2,24 (95% CI:1,29; 3,91). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,24 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).

W przypadku analizy statystycznej dla pozostałych parametrów (średnia objętość na mikcję, liczba mikcji na dobę) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC).

18.2.1.2. Analiza wrażliwości dla wszystkich zidentyfikowanych badań RCT (z włączeniem badania Nickel 2015)

Tabela 50. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (28)	2,69 (1,00; 7,25)	7 (4; 476)	0,050	OR=1,90 (1,32; 2,72) <i>fixed effects model</i> NNT=9 (6; 18)	Cochran Q=4,65(df=4) p=0,325 I ² (inconsistency)=14,06%
			BSC	56	7* (13)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	24* (32)	2,48 (1,13; 5,45)	7 (4; 43)	0,024		
			BSC	74	12* (16)					
	Sant 2003	6 mies.	PPS	29	8 (28)	2,57 (0,68; 9,71)	-	0,164		
			BSC	31	4 (13)					
	Parsons 1987&	3 mies.	PPS	38	15 (39,5)	3,37 (1,13; 10,02)	5 (3; 35)	0,029		
			BSC	37	6 (16,2)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	44 (36,1)	1,23 (0,72; 2,11)	-	0,441		
			BSC	118	37 (31,4)					
ICSI (≥30% redukcja nasilenia objawów)	Nickel 2015 ^{^^}	6 mies.	PPS	29	10 (34,5)	0,53 (0,19; 1,48)	-	0,223	OR=1,97 (1,03; 3,78) <i>random effects model</i> NNT=8 (5; 39)	Cochran Q=8,07(df=4) p=0,089 I ² (inconsistency)=50,44%
			BSC	32	16 (50)					
Ból (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	15* (27)	2,31 (0,89; 6,01)	-	0,087	OR=2,03 (1,00; 4,10)	Cochran Q=8,36(df=3) p=0,039 I ² (inconsistency)=64,10%
			BSC	56	8* (14)					



Parcie na moc (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	28* (38)	2,86 (1,33; 6,11)	5 (3; 18)	0,007	<i>random effects model</i> NNT=8 (4; 71)	
			BSC	74	13* (18)					
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	27	12 (44)	4,53 (1,07; 19,19)	4 (2; 41)	0,040		
			BSC	20	3 (15)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	51 (41,8)	0,98 (0,59; 1,63)	-	0,929		
			BSC	118	50 (42,4)					
Parcie na moc (poprawa umiarkowana/50%) (ocena pacjenta)	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	12* (22)	2,38 (0,82; 6,89)	-	0,110		
			BSC	56	6* (11)					
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	22* (30)	1,99 (0,91; 4,33)	-	0,085		
			BSC	74	13* (18)				OR=1,56 (1,07; 2,27) <i>fixed effects model</i> NNT=12 (7; 69)	Cochran Q=3,36(df=3) p=0,340 I ² (inconsistency)=10,65%
	Parsons 1987	3 mies.	PPS	32	12 (38)	2,76 (0,83; 9,19)	-	0,098		
			BSC	28	5 (18)					
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	50 (41,0)	1,13 (0,67; 1,89)	-	0,652		
			BSC	118	45 (38,1)					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)^	Wartość p^	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD), p\$	WMD (95% CI)^	Ocena heterogeniczności
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	-0,5	-	NS&		WMD=0,05 (-0,47; 0,58)	Cochran Q=0,11(df=1) p=0,741 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	-0,2					
	Sant 2003	6 mies.	PPS	26	-0,8 (1,8)		0,698		<i>fixed effects model</i>	

Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm³)	Nickel 2015	6 mies.	BSC	23	-1,0 (1,8)	0,20 (-0,81; 1,21)	1,000	-	4,6 (2,22)	
				PPS	111	-1,5 (2,28)	0,00 (-0,62; 0,62)		-		
		Mulholland 1990	3 mies.	BSC	111	-1,5 (2,42)			-	5,2 (2,30)	
				PPS	54	9,8	-				
	Liczba mikcji na dzień	Parsons 1993	3 mies.	BSC	56	7,6		NS&	-	-	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
				PPS	74	+20,4	-				
		Parsons 1987**	3 mies.	BSC	74	-2,1		0,009&			
				PPS	21	13,1	-		93,8	106,9 (p=0,06)	
		Mulholland 1990	3 mies.	BSC	16	-2,4		NS&	76,7	74,3 (p=0,6)	
				PPS	54	-1	-		-	-	
		Parsons 1987	3 mies.	BSC	56	-1		NS&			
				PPS	21	0	-		18,0	18,0	
		Nickel 2015	6 mies.	BSC	16	0,7		0,851	18,8	19,5 (p=0,6)	
				PPS	111	-2,6 (3,55)	0,10 (-0,94; 1,14)		-	14,7 (4,08)	
		Mulholland 1990	3 mies.	BSC	111	-2,7 (4,34)			-	16,3 (8,10)	
				PPS	111	-2,7 (4,34)			-		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; &Podane przez autorów badania, NS-nieistotny statystycznie, ND-niedotyczy; \$względem wartości wyjściowej; **W badaniu Parsons 1987 średnia objętość moczu została podana w ml; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; ^^Podgrupa pacjentów spełniających kryteria NIDDK

Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz z 5 RCT (*Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. PPS w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z IC:

- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*): obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 1,90 (95% CI: 1,32; 2,72). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,90 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA dla badań *Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003* oraz ocena nasilenia objawów w skali ISCI ($\geq 30\%$ redukcja) dla badania *Nickel 2015* dla podgrupy pacjentów spełniających kryteria NIDDK: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 1,97 (95% CI: 1,03; 3,78). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,97 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC);
- Ocena poprawy bólu przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy bólu przez pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi 2,03 (95% CI: 1,00; 4,10). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 2,03 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).
- Ocena poprawy parcia na mocz przez pacjenta: obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans dotyczący wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy parcia na mocz przez pacjenta po 3-6 miesiącach leczenia wynosi OR=1,56 (95% CI: 1,07; 2,27). Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji (PPS) jest 1,56 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (BSC).

W przypadku analizy statystycznej dla pozostałych parametrów (średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej, średnia objętość na mikcję, liczba mikcji na dzień) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC).

18.3. Bezpieczeństwo

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentożanu sodu podawanego doustnie w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne, tj. badania *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015*.

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

W badaniach *Mulholland 1990*, *Parsons 1993* oraz *Nickel 2015* w ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.

Autorzy badania *Sant 2003* nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentożanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących BSC. Dostępne są wyłącznie dane po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej, gdzie pacjenci otrzymują dodatkowe interwencje. W związku z powyższym dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania *Sant 2003* nie zostały uwzględnione w analizie dodatkowej.

Natomiast w badaniu *Parsons 1987* nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentożanu sodu. Autorzy publikacji *Parsons 1987* przedstawili informację, iż w czasie trwania badania jedynym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była wysypka skórna u 1 pacjenta.

Okres leczenia (będący zarazem okresem obserwacji) zastosowany w analizowanych próbach klinicznych (*Mulholland 1990* oraz *Parsons 1993*) wynosi 3 miesiące, natomiast w badaniu *Nickel 2015* wynosi 6 miesięcy.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku (Rozdział 16 oraz 16.4). Dokładne dane zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 51. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-6-miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (5,6)*	0,31	-	0,090	OR=0,80 (0,52; 1,22) fixed effects model	Cochran Q=2,22(df=2) p=0,330 I ² (inconsistency)=9,86%
			BSC	56	9 (16,1)*	0,08; 1,20				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	9 (12)*	1,00	-	1,000		
			BSC	74	9 (12)*	0,37; 2,68				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	53 (43,4)*	0,88	-	0,622		
			BSC	118	55 (46,6)*	(0,53; 1,46)				
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)*	0,51	-	0,586	OR=0,72 (0,37; 1,43) fixed effects model	Cochran Q=0,24(df=2) p=0,888 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)*	(0,04; 5,79)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	3 (4,1)*	0,58	-	0,472		
			BSC	74	5 (6,8)*	(0,13; 2,53)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	12 (10,2)	0,81	-	0,614		
			BSC	118	14 (11,5)	(0,36; 1,83)				
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	3 (6)	0,41	-	0,217	OR=0,75 (0,45; 1,23) fixed effects model	Cochran Q=1,02(df=2) p=0,601 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	7 (13)	(0,10; 1,68)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	7 (9)	0,67	-	0,441		
			BSC	74	10 (14)	(0,24; 1,86)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	97 (79,5)	0,89	-	0,718		
			BSC	118	96 (81,4)	(0,47; 1,68)				
Ból głowy	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	0,51	-	0,586	OR=0,75 (0,37; 1,52)	Cochran Q=0,41(df=2) p=0,814 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	56	2 (3,6)	(0,04; 5,79)				



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	0	0,33	-	0,498	fixed effects model	Cochran Q=1,64(df=2) p=0,441 I ² (inconsistency)=0,00%
			BSC	74	1 (1,4)	(0,01; 8,20)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	14 (11,5)	0,83	-	0,626		
			BSC	118	16 (13,6)	(0,38; 1,78)				
Nudności	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	1 (1,9)	3,09	-	0,490	OR=1,14 (0,52; 2,50) fixed effects model	
			BSC	56	0	(0,13; 76,17)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	1 (1,4)	0,32	-	0,334		
			BSC	74	3 (4,1)	(0,03; 3,19)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	12 (9,8)	1,32	-	0,546		
			BSC	118	9 (7,6)	(0,54; 3,26)				
Biegunka	Mulholland 1990	3 mies.	PPS	54	0	0,20	-	0,300	OR=0,71 (0,29; 1,77) fixed effects model	
			BSC	56	2 (3,6)	(0,01; 4,27)				
	Parsons 1993	3 mies.	PPS	74	2 (2,7)	1,00	-	1,000		
			BSC	74	2 (2,7)	(0,14; 7,29)				
	Nickel 2015	6 mies.	PPS	122	6 (4,9)	0,82	-	0,729		
			BSC	118	7 (5,9)	(0,27; 2,52)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PPS vs BSC) w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania ogółem (OR=0,80 [95% CI: 0,52; 1,22]); utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,72 [95% CI: 0,37; 1,43]);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (OR=0,75 [95% CI: 0,45; 1,23]);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane: ból głowy (OR=0,75 [95% CI: 0,37; 1,52]); nudności (OR=1,14 [95% CI: 0,52; 2,50]) oraz biegunka (OR=0,71 [95% CI: 0,29; 1,77]).

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować o bardzo zbliżonym profilu bezpieczeństwa polisiiarczanu pentożanu sodu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna BSC), co świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego elmiron®.

19. ZAŁĄCZNIK G - DANE DLA NEUROMODULACJI KRZYŻOWEJ

19.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Peters 2007* 22 pacjentów poddanych implantacji elektrod do stymulacji krzyżowej oraz do stymulacji nerwu sromowego. Każdy pacjent w sposób zaślepiiony poddany był jednej i drugiej stymulacji. Po 7 dniach 17 pacjentów (77%) odniosło korzyść istotną klinicznie, spośród nich stymulacja sromowa spowodowała zmniejszenie dolegliwości u 59%, a krzyżowa u 44%. Z 17 pacjentów 13 wybrało stymulację nerwu sromowego, a 4 krzyżową jako metodę skuteczniejszą.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej SNM w badaniu *Peters 2007* włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy pacjentów, u których zastosowano neuromodulację nerwów krzyżowych. Grupa pacjentów, u których zastosowano neuromodulację nerwu piszczelowego nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Tabela 52. Skuteczność kliniczna: SNM (Peters 2007)

Badanie	Okres obserwacji	Prezentacja wyników	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Zmiana	Wartość p*
Liczba mikcji na dobę							
Peters 2007	7 dni	Średnia (SE)	22	24,07 (14,5)	13,94 (7,7)	-10,13 ^{&}	p=0,001
	3 mies.	Średnia [^]	4	25,95	14,73	-11,22 ^{&}	bd
	6 mies.	Średnia [^]	4	25,95	17,4	-8,55 ^{&} (spadek o 33%)	bd
Objętość moczu na mikcję w mL							
Peters 2007	7 dni	Średnia (SE)	22	81,8 (28,7)	152,8 (65,8)	71 ^{&}	p=0,001
	3 mies.	Średnia [^]	4	66,88	125,4	58,52	bd
	6 mies.	Średnia [^]	4	66,88	106,1	39,22 ^{&} (wzrost o 21%)	bd
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu/dzień							
Peters 2007	3 mies.	Średnia [^]	4	2,42	6,5	4,08 ^{&}	bd
	6 mies.	Średnia [^]	4	2,42	2,01	-0,41 ^{&} (spadek o 17%)	bd
Średnia najmniejsza objętość moczu wydalonego w mL (ang. <i>least volume</i>)							
Peters 2007	7 dni	Średnia (SE)	22	24,8 (16,6)	42,8 (22,9)	18 ^{&}	p=0,021
Kwestionariusz ICSI							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	14,3 (3,48)	10,7 (3,48)	-3,60 ^{&}	p=0,03
Kwestionariusz ICPI							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	13,0 (2,08)	7,8 (3,44)	-5,20 ^{&}	p=0,12
Kwestionariusz IC Symptom and Problem Index							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	27,3 (5,55)	18,5 (6,90)	-8,80 ^{&} (spadek o 38%)	p=0,07
Ocena za pomocą kwestionariusza PUF w zakresie objawów							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	16,5 (3,04)	12,8 (3,63)	-3,7 ^{&}	p=0,05



Badanie	Okres obserwacji	Prezentacja wyników	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Zmiana	Wartość p*
Ocena za pomocą kwestionariusza PUF w zakresie trudności towarzyszących objawom							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	7,67 (2,40)	5,5 (1,76)	-2,17 ^{&}	p=0,096
Ocena za pomocą kwestionariusza PUF (ogółem)							
Peters 2007	6 mies.	Średnia (SD)	4	24,2 (5,42)	18,3 (5,21)	-5,9 ^{&} (spadek o 29%)	p=0,01
Ocena nasilenia bólu w 10-cm skali VAS							
Peters 2007	6 mies.	Średnia	4	7,9	4,0	-3,9 ^{&} (spadek o 49%)	bd

*Względem wartości wyjściowej; &Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane odczytano z wykresu za pomocą programu WebPlotDigitizer 4.5

19.2. Bezpieczeństwo

Dane z zakresu bezpieczeństwa zidentyfikowane w badaniu *Peters 2007* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53: Bezpieczeństwo (*Peters 2007*)

Badanie	n/N (%)
<i>Peters 2007</i>	Istotne zdarzenia niepożądane: 0 Konieczność rewizji/usunięcia elektrody: 0 Jałowe seromy wokół stymulatora IPG (ang. <i>Implantable Pulse Generator</i>): 2/22 (9,1)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

20. ZAŁĄCZNIK H - DANE DLA CYSTEKTOMII

20.1. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej cystektomii w badaniach włączonych do analizy (*Linn 1998, Kim 204, Queissert 2022*) przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 54: Skuteczność kliniczna (dane ciągłe): cystektomia (Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022)

Badanie	Okres obserwacji	Prezentacja wyników	N	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Zmiana	Wartość p*
Liczba mikcji na dzień							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	21,3 (15,8; 24,8) Średnia: 20,63 (SD=6,92) ^{¥¥}	9,5 (7,1; 14,8) Średnia: 10,47 (SD=5,92) ^{¥¥}	-10,16 ^{^&}	p<0,001
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 1: 17	24 (2)	8 (1)	-16 ^{&}	p<0,001
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 2: 6	28 (2)	6 (1)	-22 ^{&}	p<0,001
Queissert 2022	171 miesięcy**	Średnia (SD)	26	25,3 (7,0)	5,7 (2,0)	-19,6 ^{&}	bd
Nokturia							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	4,7 (3,1; 6,0) Średnia: 4,6 (SD=2,23) ^{¥¥}	1,7 (1,0; 2,7) Średnia: 1,8 (SD=1,31) ^{¥¥}	-2,8 ^{^&}	p=0,002
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 1: 17	7 (1)	2 (1)	-5 ^{&}	p<0,001
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 2: 6	6 (1)	1 (1)	-5 ^{&}	p<0,001
Queissert 2022	171 miesięcy**	Średnia (SD)	26	8,2 (3,3)	1,4 (1,0)	-6,8 ^{&}	bd
Średnia objętość na mikcję							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	109,0 (70,5; 188,9)	201,0 (92,0; 248,0)	-	p=0,015
Funkcjonalna pojemność pęcherza							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	140,0 (100,0; 160,0)	300,0 (127,5; 350,0)	-	p<0,001
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 1: 17	46 (5)	364 (57)	318 ^{&}	p<0,001
Linn 1998[¥]	3-6 miesięcy	Średnia (SE)	Grupa 2: 6	34 (6)	319 (29)	285 ^{&}	p<0,001
Queissert 2022	171 miesięcy**	Średnia (SD)	26	64,5 (26,9)	335,5 (88,3)	270,4 (101,5)	bd
Maksymalna pojemność cystometryczna							



Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	200,0 (120,0; 260,0)	390,0 (300,0; 421,0)	-	p<0,001
Maksymalne natężenie przepływu							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	12,0 (7,8; 19,1)	12,0 (8,0; 22,0)	-	p=0,221
Resztkowa objętość moczu							
Kim 2014	6 miesięcy	Mediana (IQR)	40	109,0 (70,5; 188,9)	201,0 (92,0; 248,0)	-	p=0,015
Kwestionariusz ICSI							
Kim 2014	6 miesięcy	Średnia (SD)^	40	17,82 (2,78)	9,86 (5,23)	-7,96 ^{&}	p<0,001
Kwestionariusz ICPI							
Kim 2014	6 miesięcy	Średnia (SD)^	40	14,64 (2,31)	6,54 (4,10)	-8,1 ^{&}	p<0,001
Kwestionariusz IC Symptom and Problem Index							
Queissert 2022	171 miesięcy**	Średnia (SD)	23	bd	12,7	-	bd
Ocena nasilenia bólu w 10-cm skali VAS							
Kim 2014	6 miesięcy	Średnia (SD)^	40	8,33 (1,96)	1,33 (2,11)	-7 ^{&}	p<0,001

W publikacji Linn 1998 przy wartościach dotyczące częstości mikcji oraz nokturii podano jednostkę ml. Autorzy niniejszej analizy założyli, iż podane wartości oznaczają liczbę mikcji na dzień oraz na noc; *Względem wartości wyjściowej; **Mediana dla najdłuższego okresu obserwacji dostępnego w badaniu, niemniej jednak przedstawione wyniki odnoszą się do najkrótszego okresu pooperacyjnego; ^WŚrednia została oszacowana z mediany i IQR zakładając normalność rozkładów danych, oszacowane na podstawie X. Wan, W. Wang, J. Liu and T. Tong *Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range* BMC Medical Research Methodology 2014, 14:135; [^]Średnia zmiana; &Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]W przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza ICSI oraz ICPI autorzy publikacji Kim 2014 nie przedstawili w metodologii informacji czy wartość prezentowana wraz ze średnią stanowi SD lub SE. W związku z powyższym założono, iż jest to wartość SD

Tabela 55: Skuteczność kliniczna (dane dychotomiczne): cystektomia (Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022)

Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
Niepowodzenie leczenia			
<i>Kim 2014</i>	6 miesięcy	40	8 (20)
Redukcja bólu i parcia na mocz			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	26	24 (92,3)*
Nawrót bólu i parcia na mocz			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	26	5 (19,2)^
Minowolne oddawanie moczu			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	26	14 (53,8)
Cewnikowanie (drenaż przerywany lub nadłonowy)			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	26	9 (34,6)
Rewizja z odprowadzeniem moczu			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	26	3 (11,5)
Ocena w skali PGI-I „bardzo duża poprawa” (ang. <i>very much better</i>)			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	23	15 (65,2)
Ocena w skali PGI-I „duża poprawa” (ang. <i>much better</i>)			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	23	7 (30,4)
Ocena w skali PGI-I „niewielka poprawa” (ang. <i>little better</i>)			
<i>Queissert 2022</i>	171 miesięcy**	23	1 (4,3)

*Wczesna faza pooperacyjna; **Mediana dla najdłuższego okresu obserwacji dostępnego w badaniu, niemniej jednak przedstawione wyniki odnoszą się do najkrótszego okresu pooperacyjnego; ^Po 3-9 latach

20.2. Bezpieczeństwo

Szczegółowe dane dotyczące występowania powikłań pooperacyjnych w przypadku przeprowadzenia cystektomii badaniach włączonych do analizy (Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56: Powikłania pooperacyjne: cystektomia (Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022)

Badanie	n/N (%)
<i>Linn 1998</i>	Umiarkowana do ciężkiej ektazja górnych dróg moczowych → grupa 1: 3 pacjentów, grupa 2: 1 pacjent Częstość oddawania stolca od 2 do 4 razy/dzień → grupa 1: 4 pacjentów, grupa 2 → 1 pacjent Wysiłkowe nietrzymanie moczu I stopnia wymagające od 1 do 3 wkładek dziennie → grupa 1: 2 pacjentów
<i>Kim 2014</i>	Bezpośrednio w okresie po operacji: Krwawienie w miejscu zabiegu: 1/40 (2,5%) Niedrożność jelit: 1/40 (2,5%)

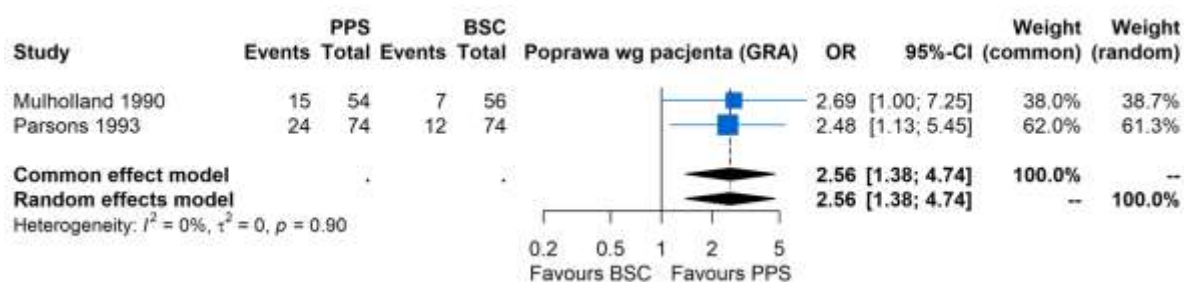
	Biegunka: 1/40 (2,5%)
	<i>Późny okres pooperacyjny:</i> Zakażenie dróg moczowych z gorączką: 7/40 (17,5%) Przepuklina pachwinowa: 1/40 (2,5%) Czyste przerywane cewnikowanie z powodu trudności z oddawaniem moczu: 5/40 (12,5%)
Queissert 2022	<i>Wczesne powikłania pooperacyjne:</i> Zaburzenia gojenia rany: 1/27 (3,7%) Nieszczelność zespolenia jelita krętego: 1/27 (3,7%)
	<i>Późne powikłania pooperacyjne:</i> Zrostowa niedrożność jelit wymagająca kolejnej laparotomii i adhezjolizji: 1/26 (3,8%)
	<i>Okres obserwacji:</i> Co najmniej jeden epizod odmiedniczkowego zapalenia nerek: 5/26 (19,2%) Refluks woreczkowo-moczowodowy, nawracające odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatia: 1/26 (19,2%)*
	Podanie wodorowęglanów w sposób ciągły przy kwasicy metabolicznej: 3/26 (11,5%)

*U pacjenta z jednoczesną ureteroneocystostomią

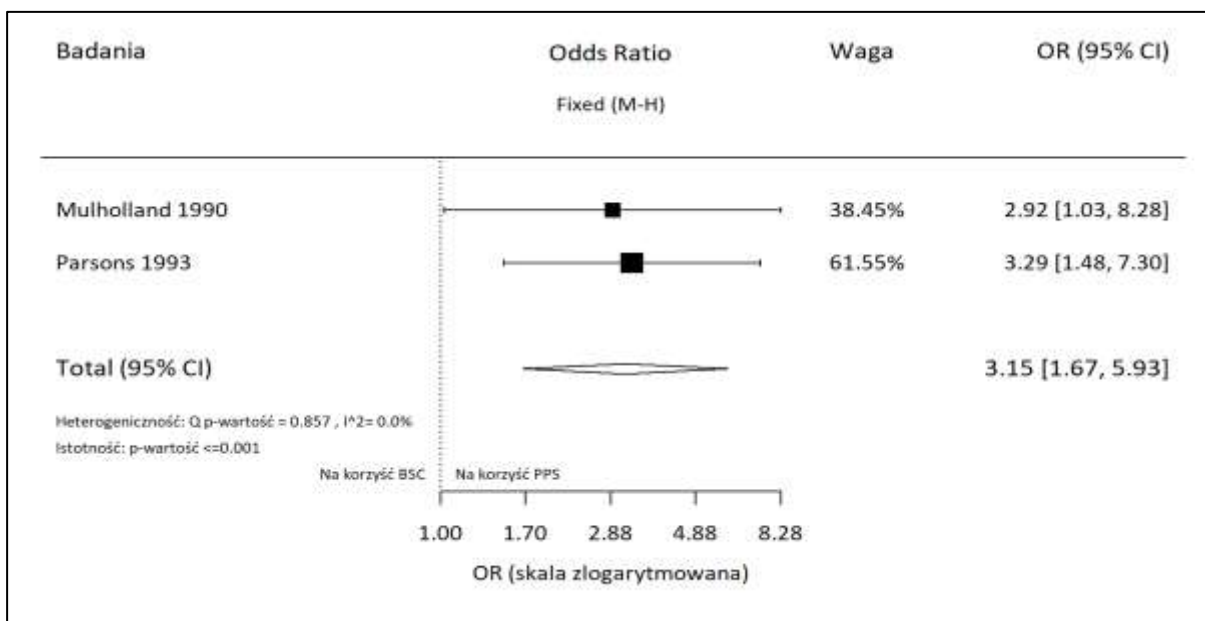
21. ZAŁĄCZNIK I - WYKRESY PRZEPROWADZONYCH METAANALIZ

21.1. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza główna

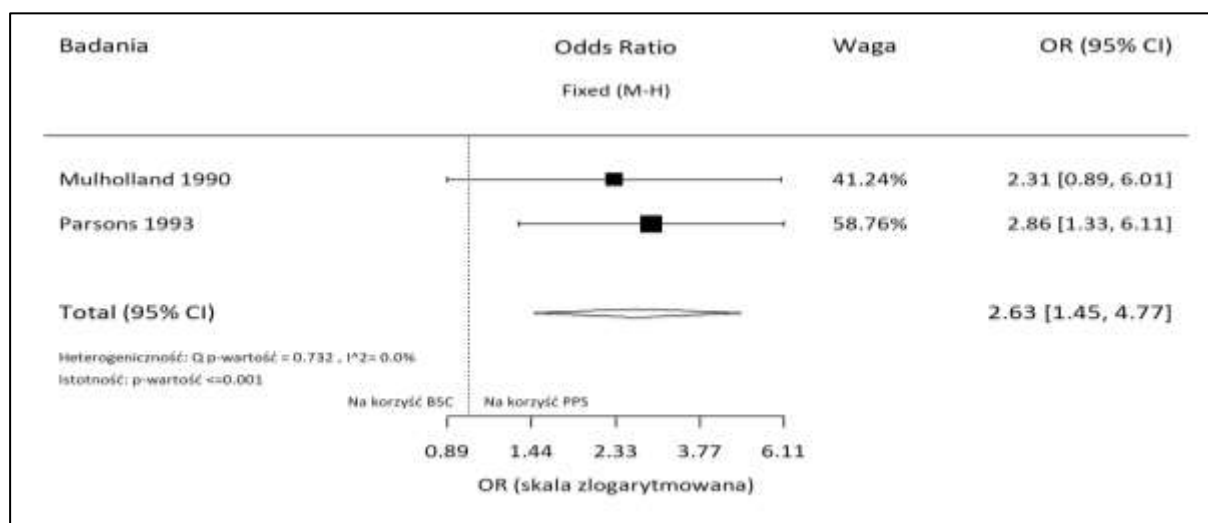
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993)



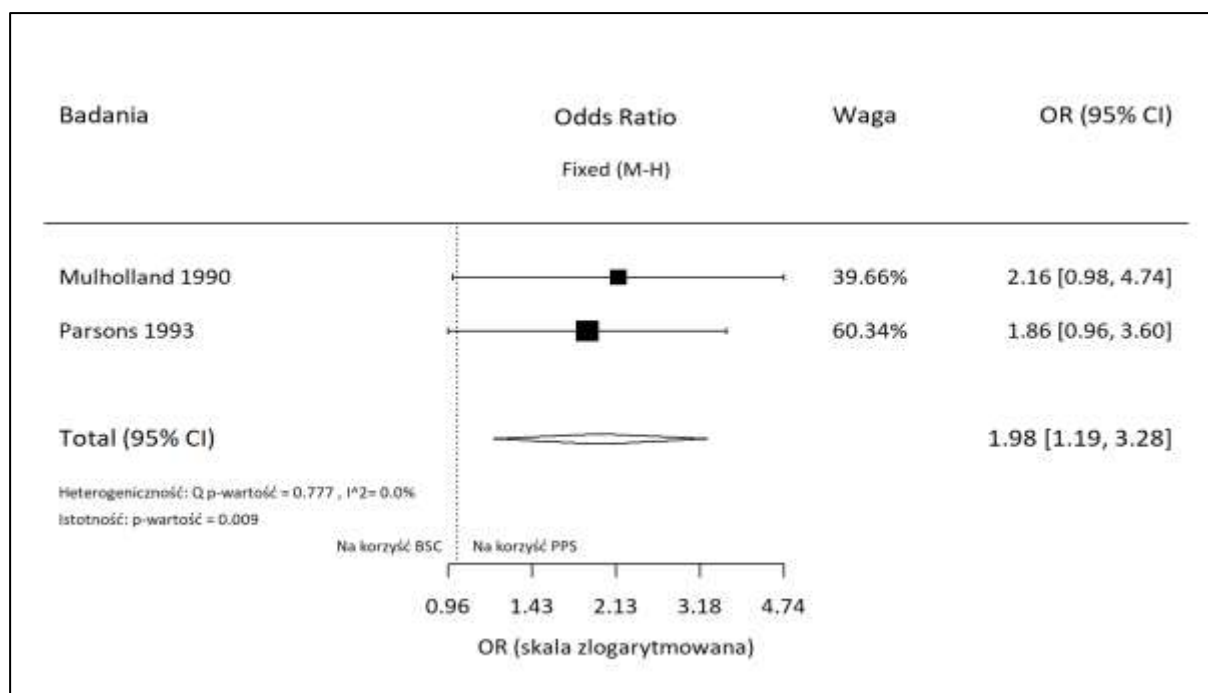
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej „dobrej oceny” w ocenie badacza (Mulholland 1990, Parsons 1993)



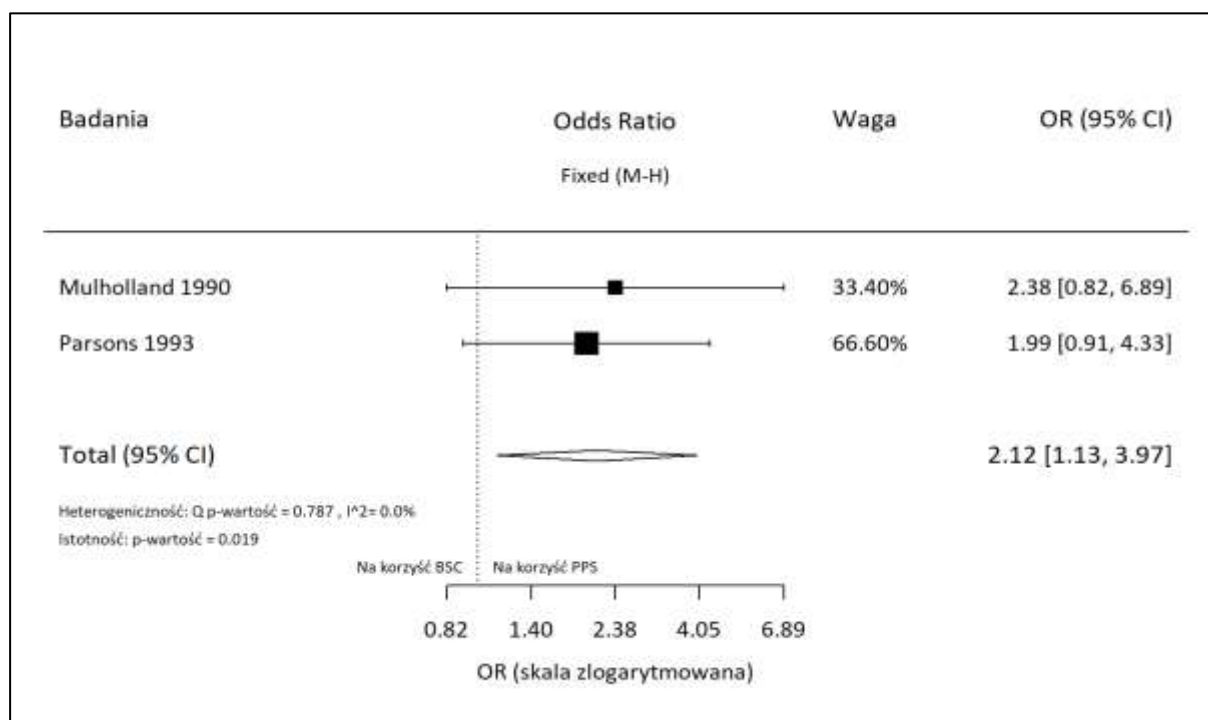
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993)



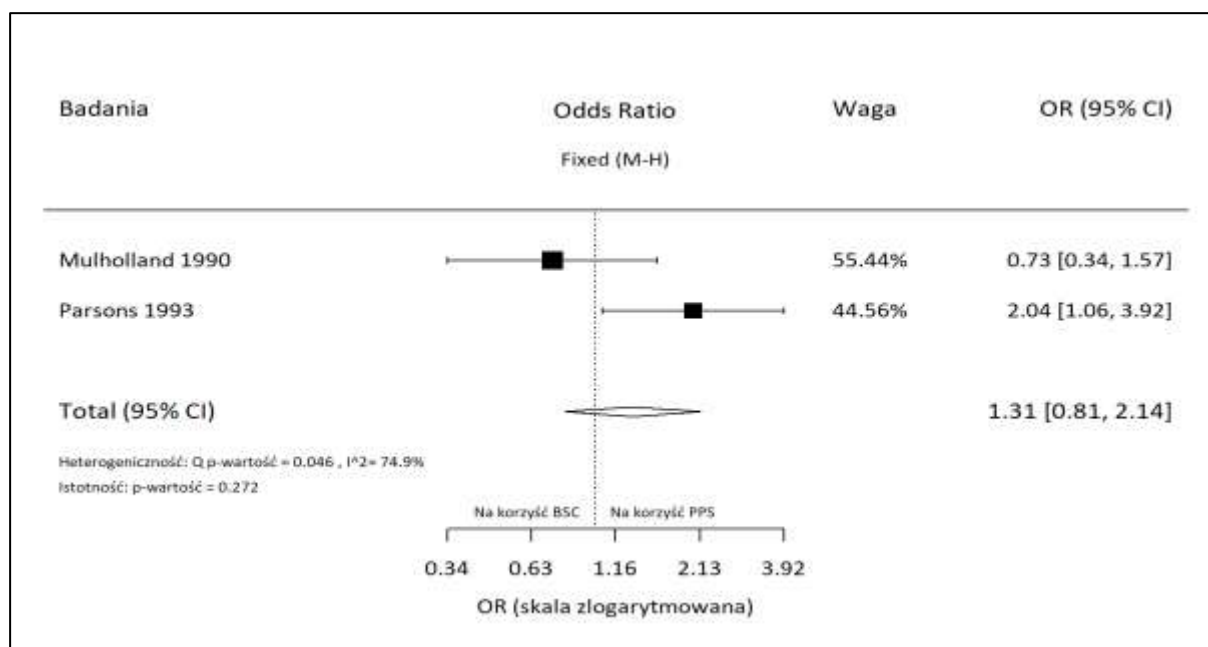
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993)



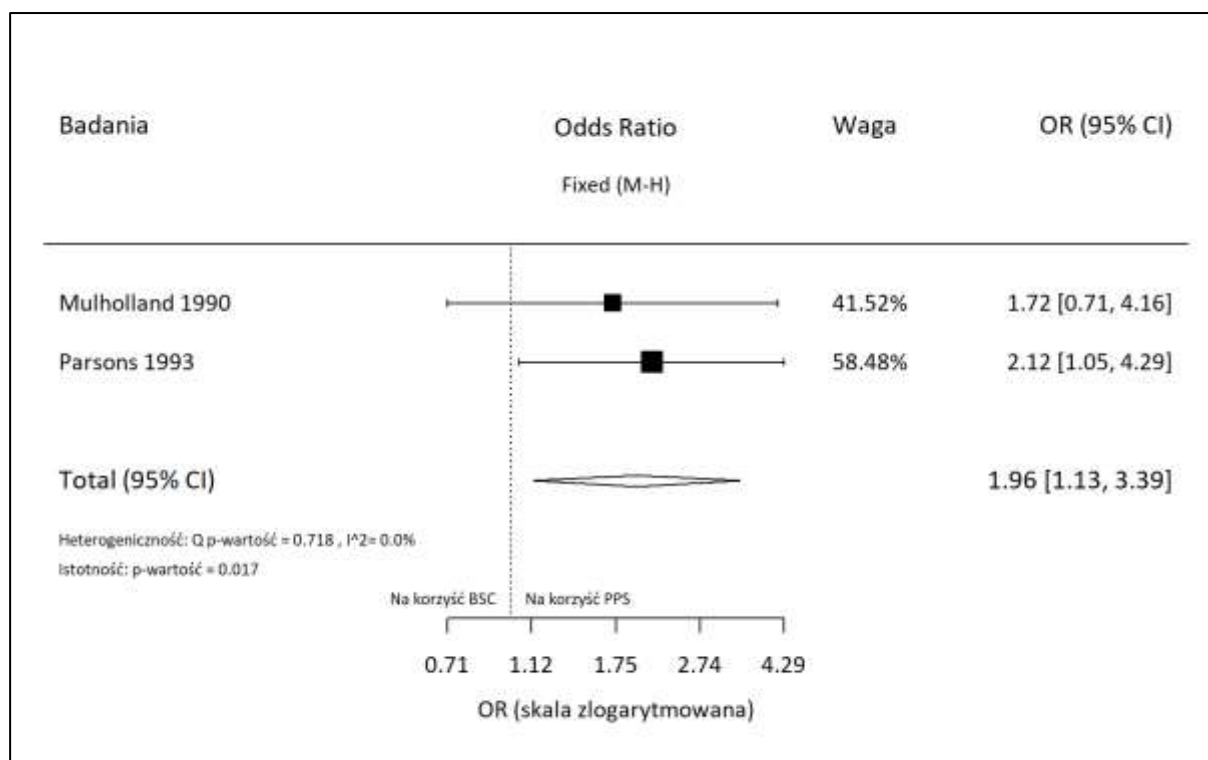
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993)



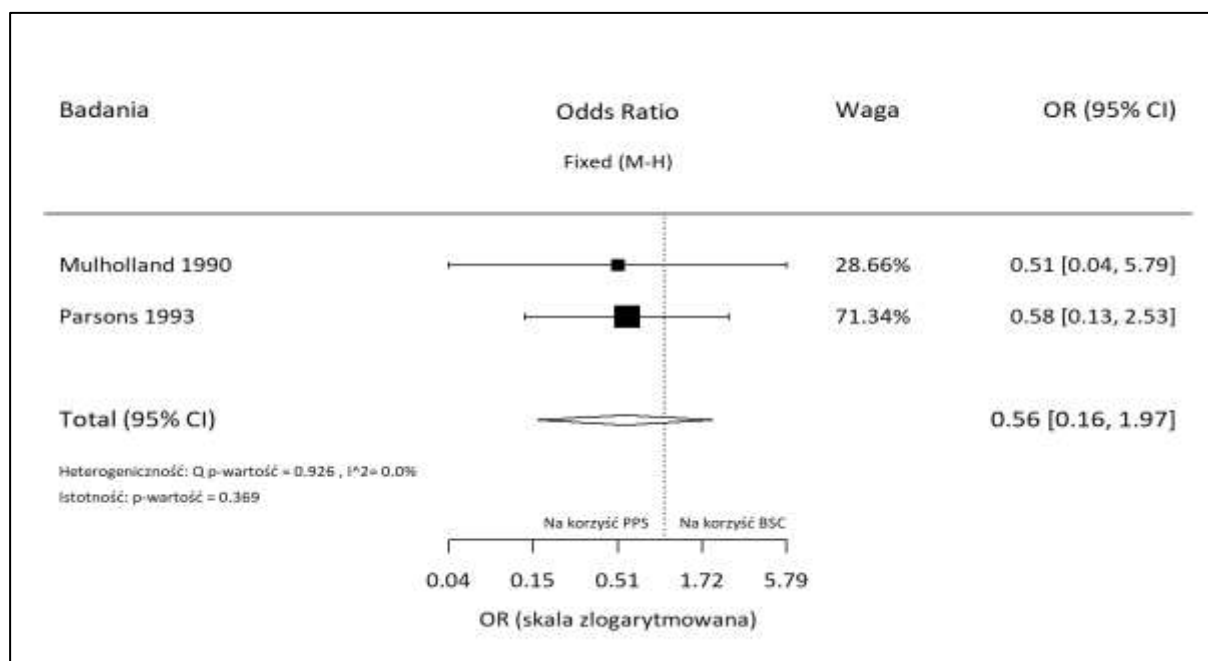
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993)



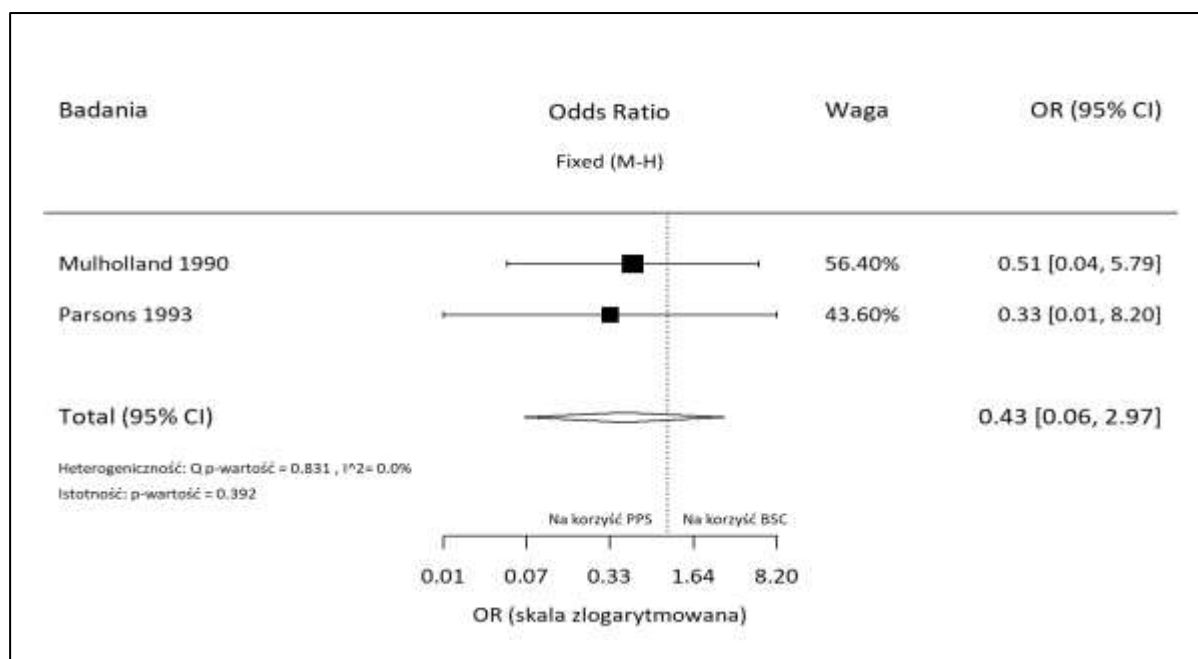
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm³ (Mulholland 1990, Parsons 1993)



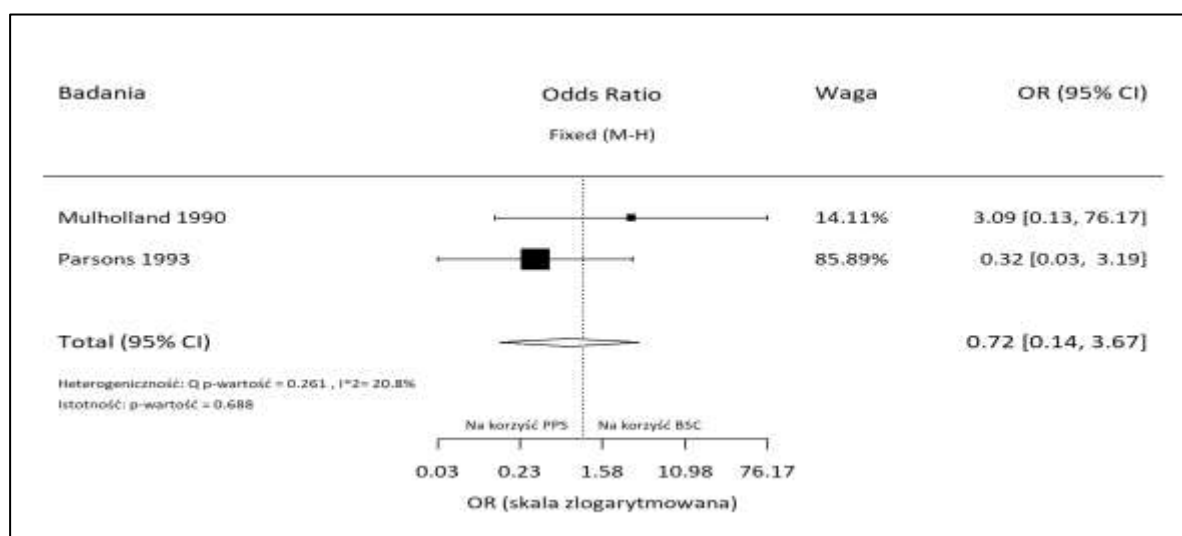
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993)



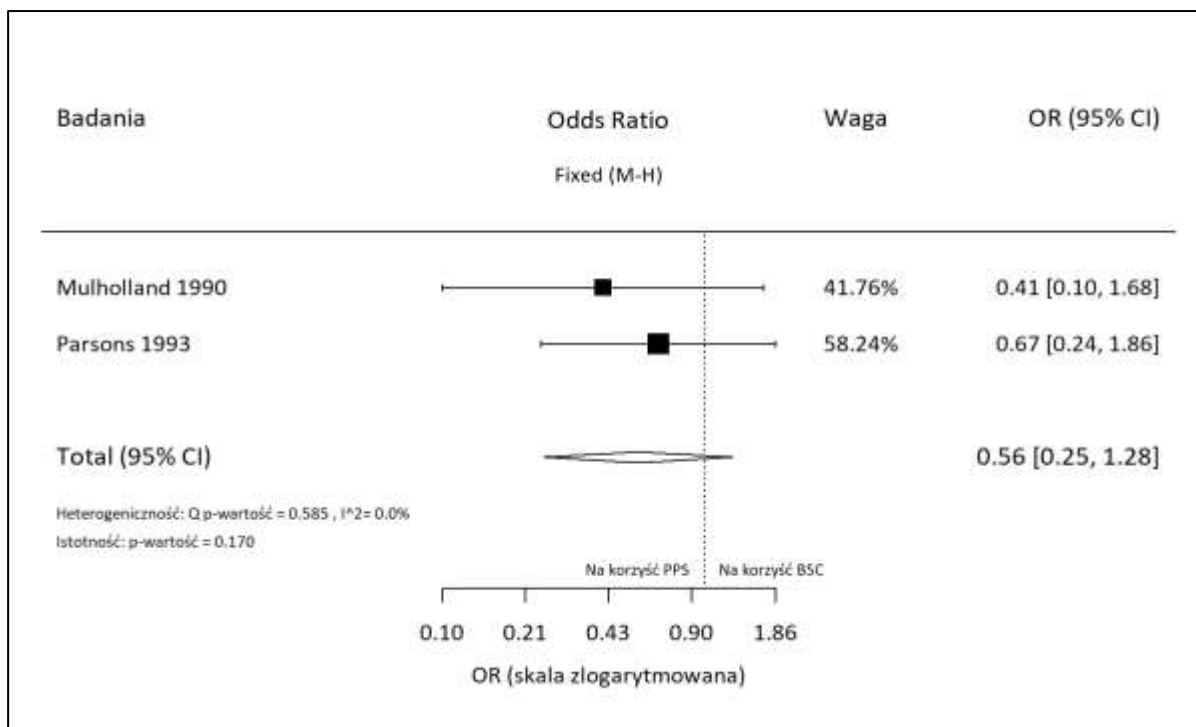
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993)



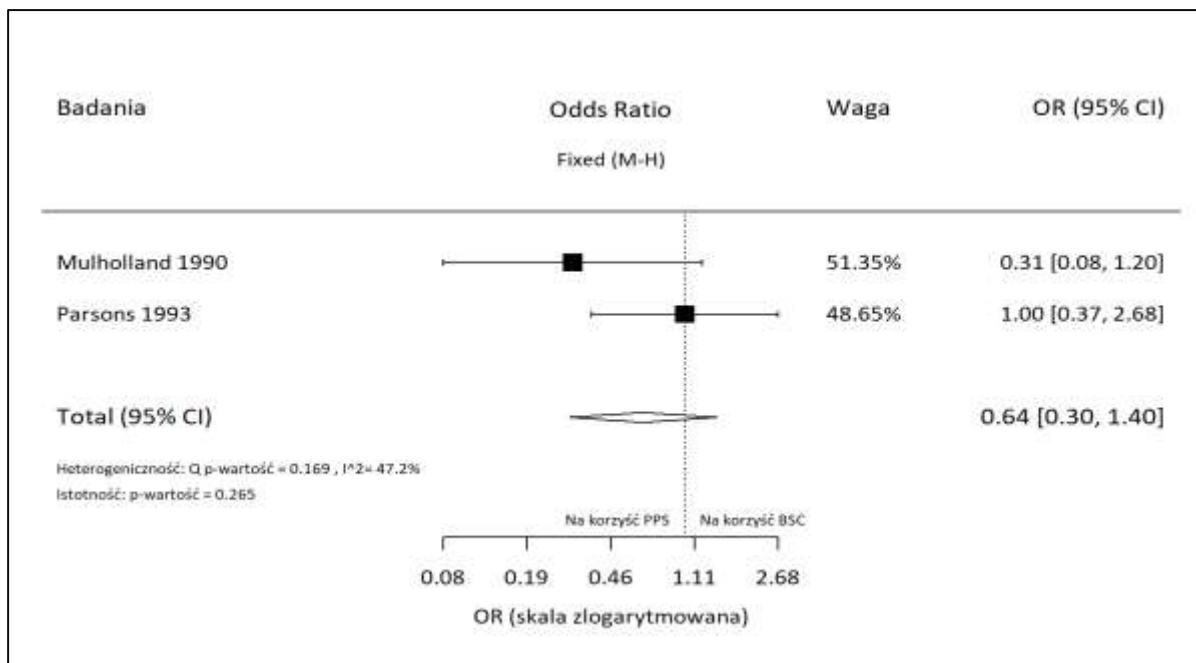
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993)



Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993)



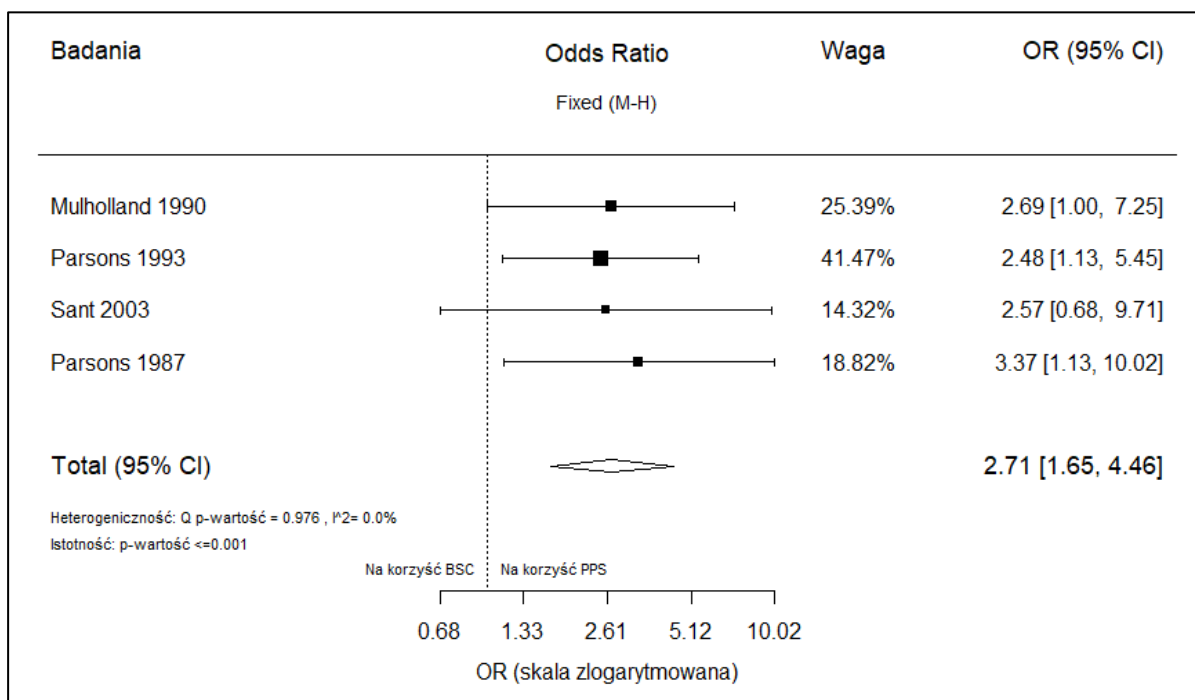
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993)



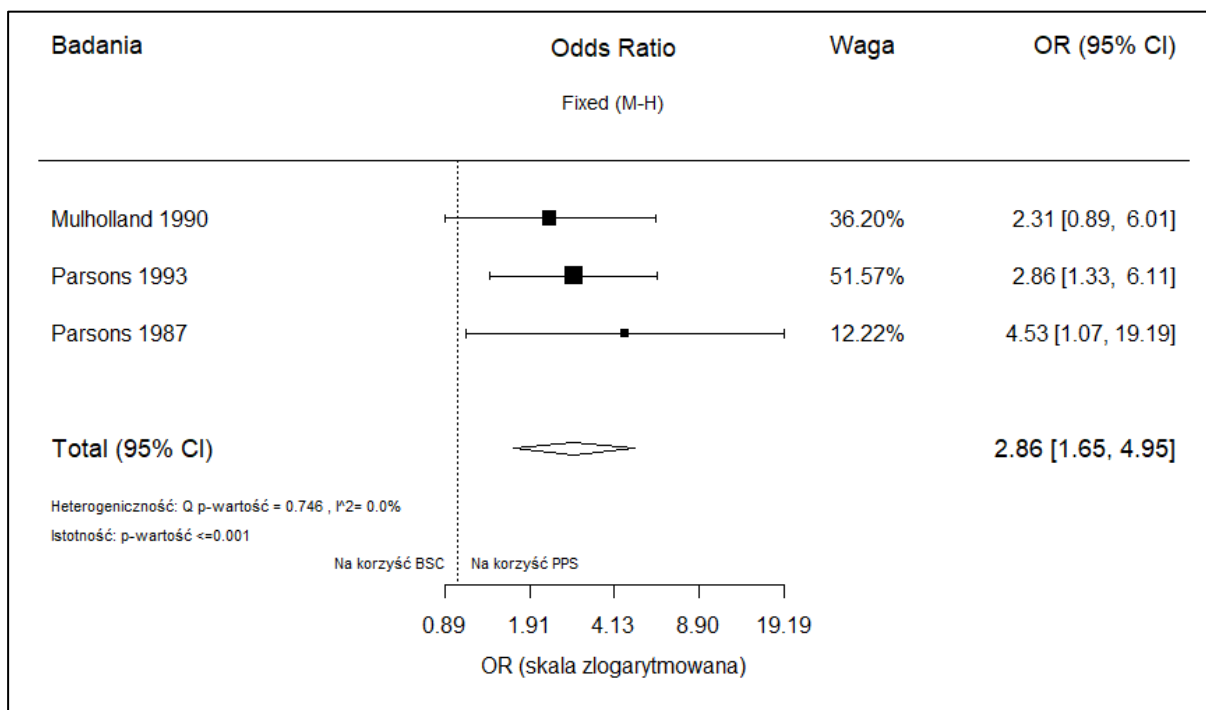
21.2. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz: analiza wrażliwości

Ocena skuteczności dla populacji zgodnej z wnioskowaną (z wyłączeniem badania Nickel 2015)

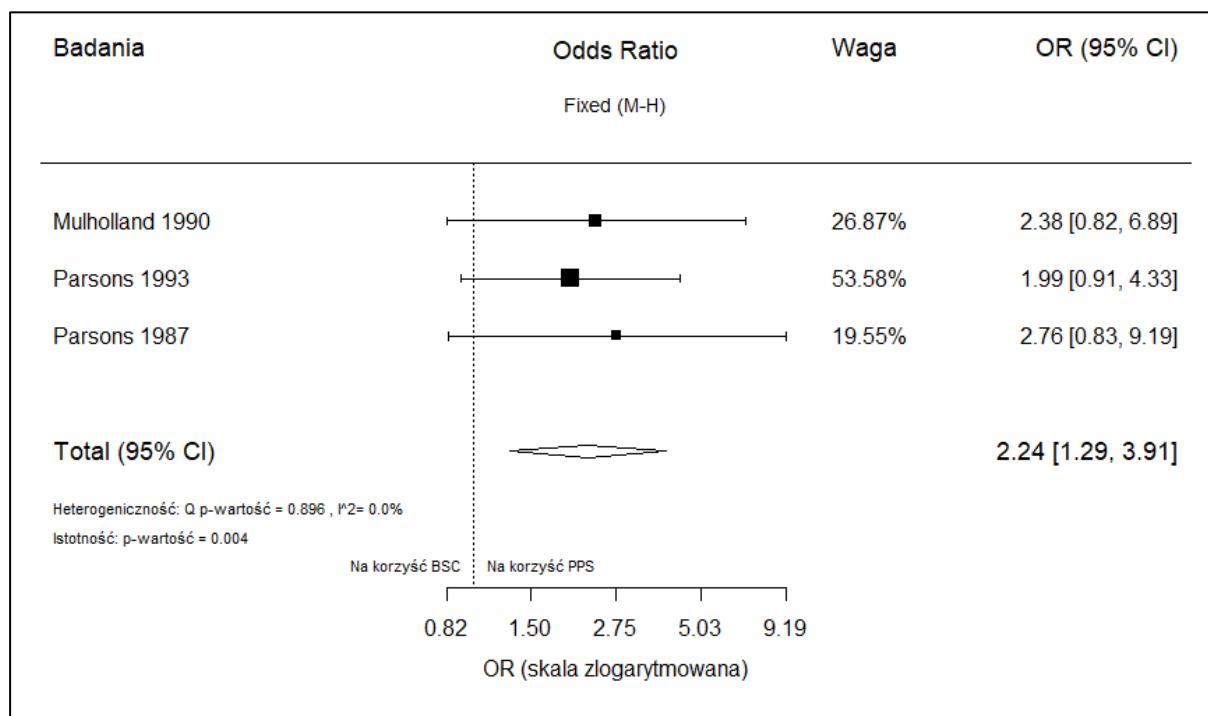
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987)



Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987)

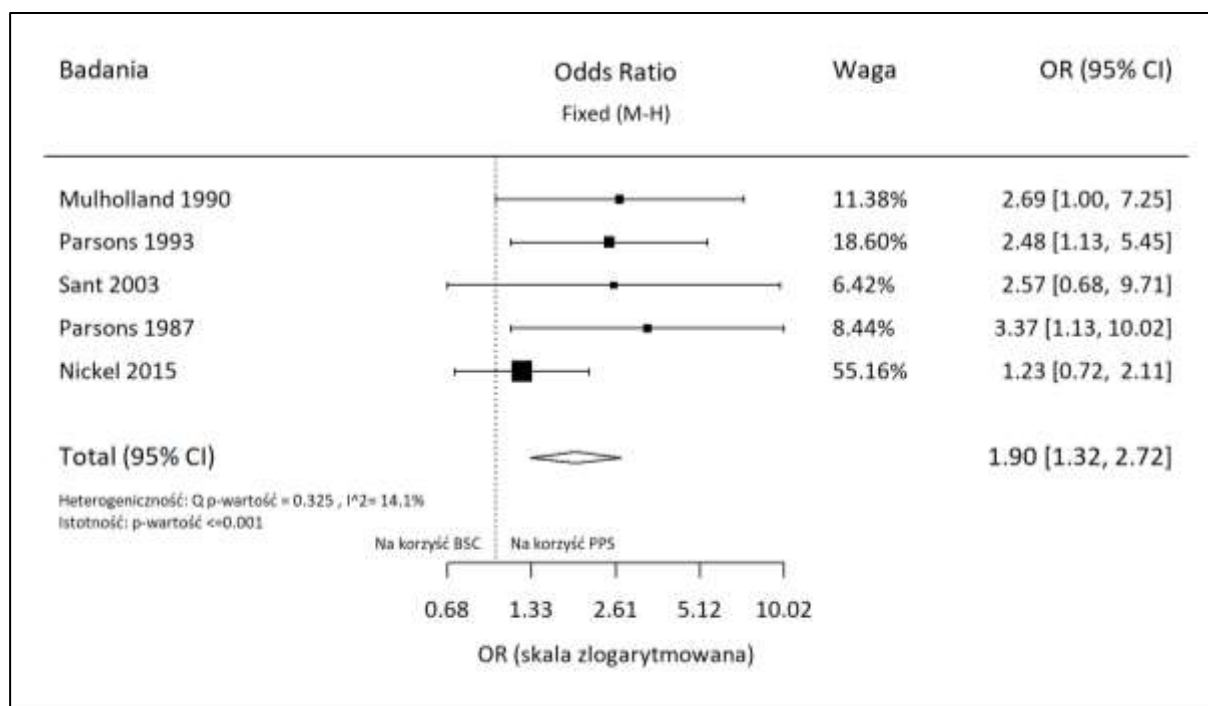


Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na moc (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987)

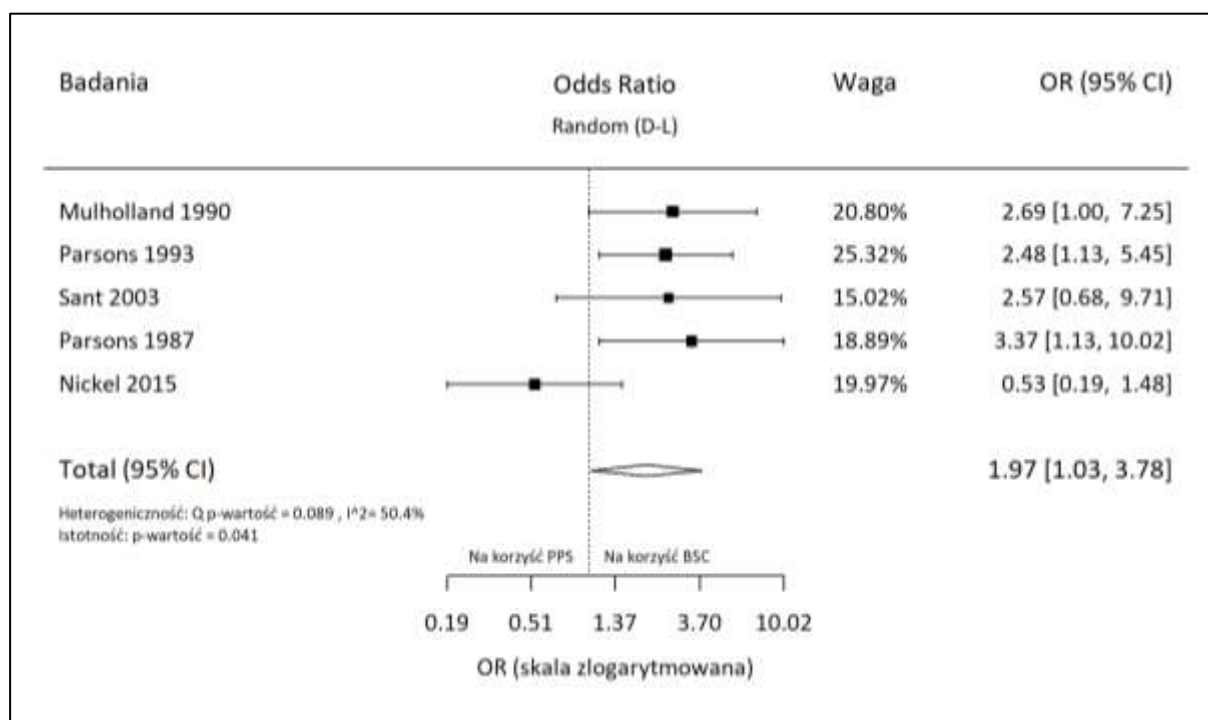


Ocena skuteczności z uwzględnieniem wszystkich badań RCT (z włączeniem badania Nickel 2015)

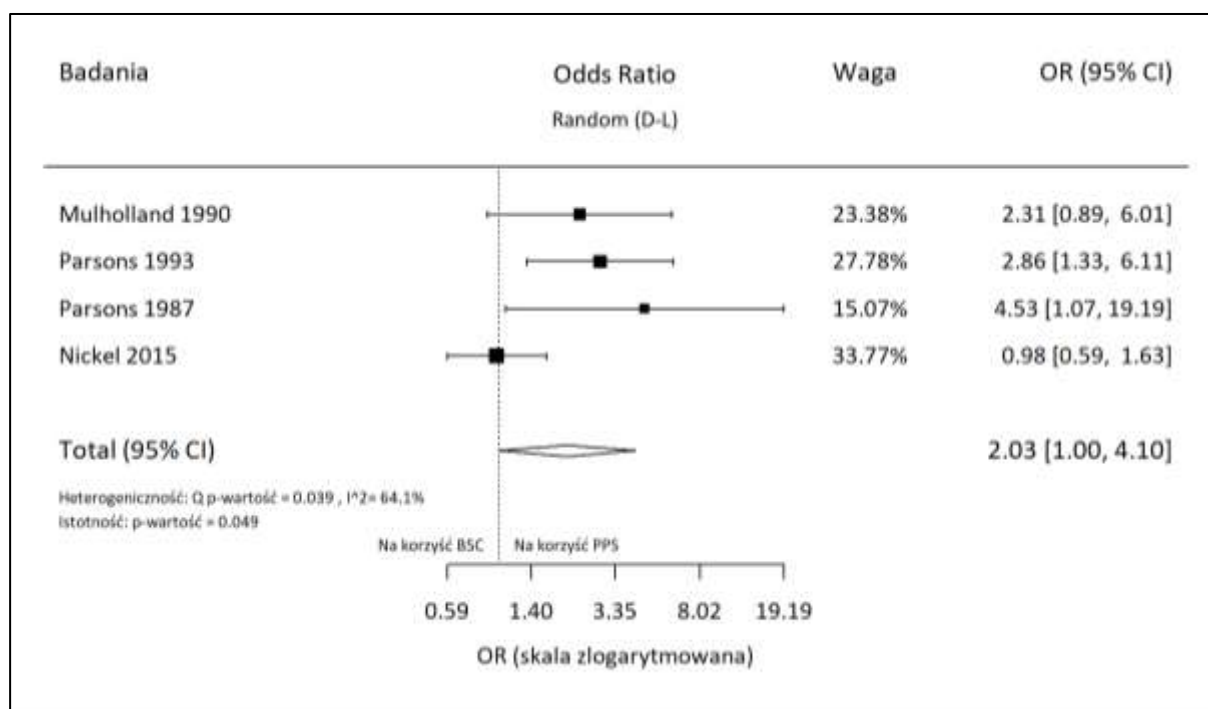
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015)



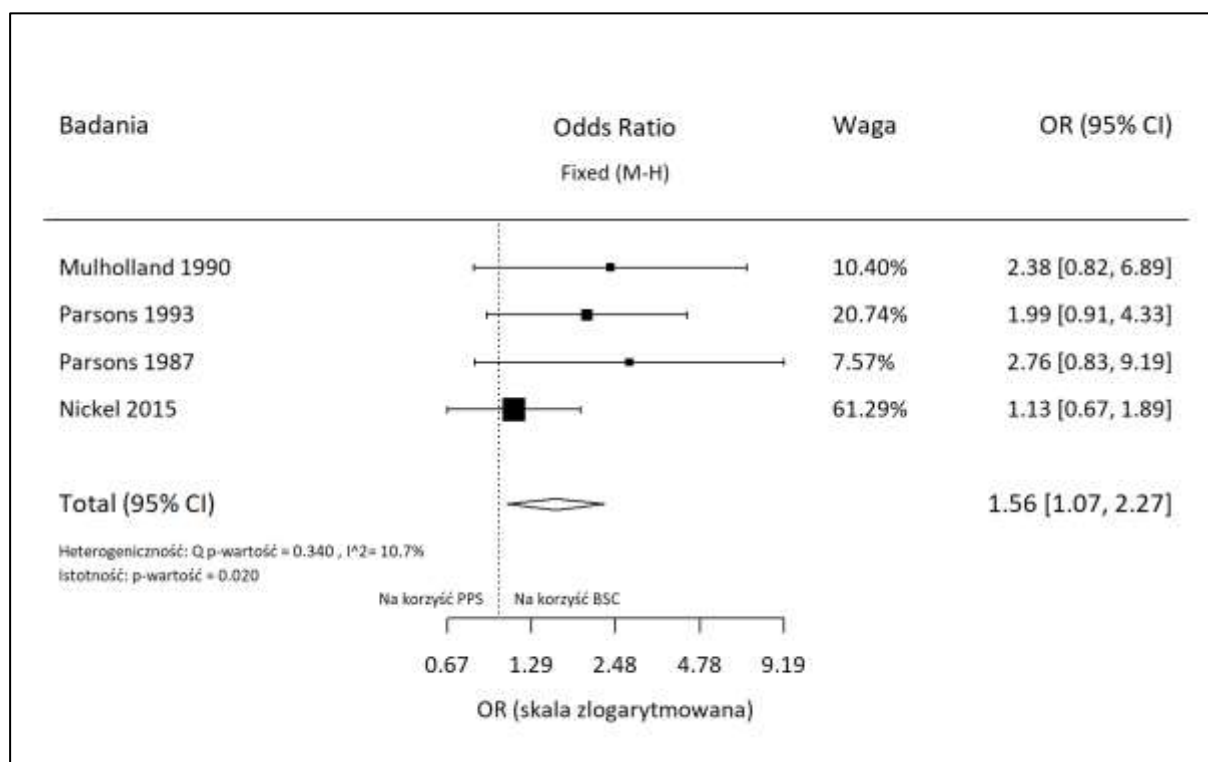
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015 [w przypadku badania Nickel 2015 dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria NIDDK wykorzystano ocenę nasilenia objawów w skali ICSI])



Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015)

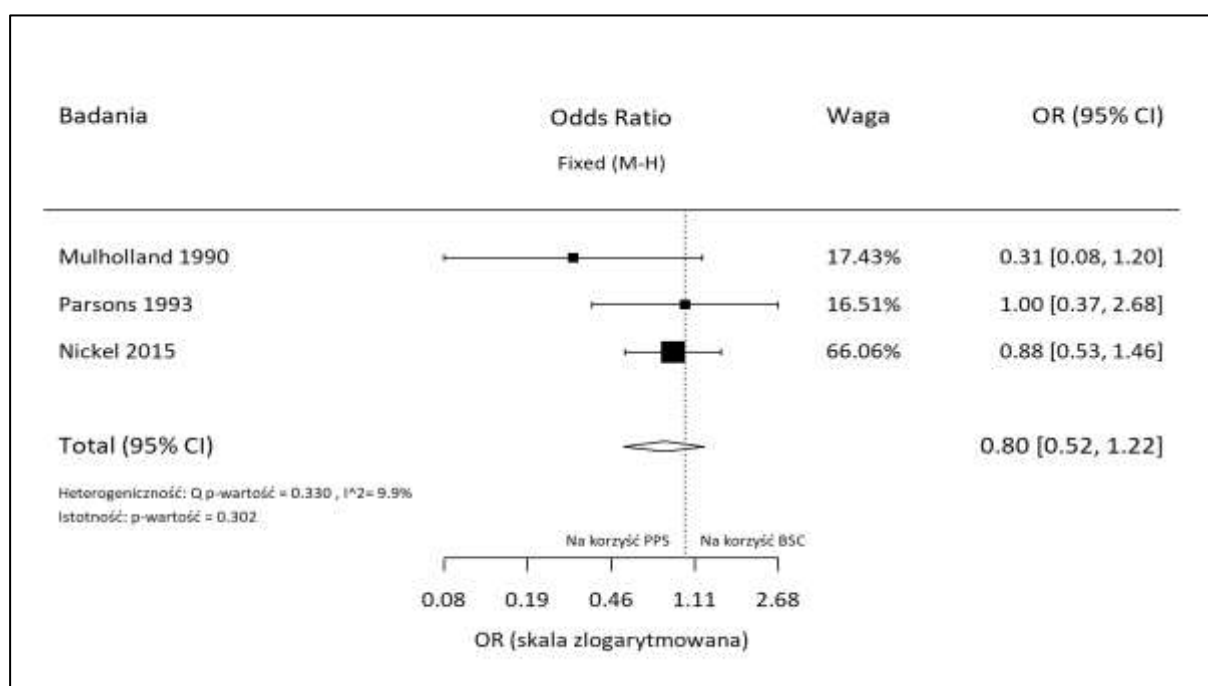


Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na moc (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015)

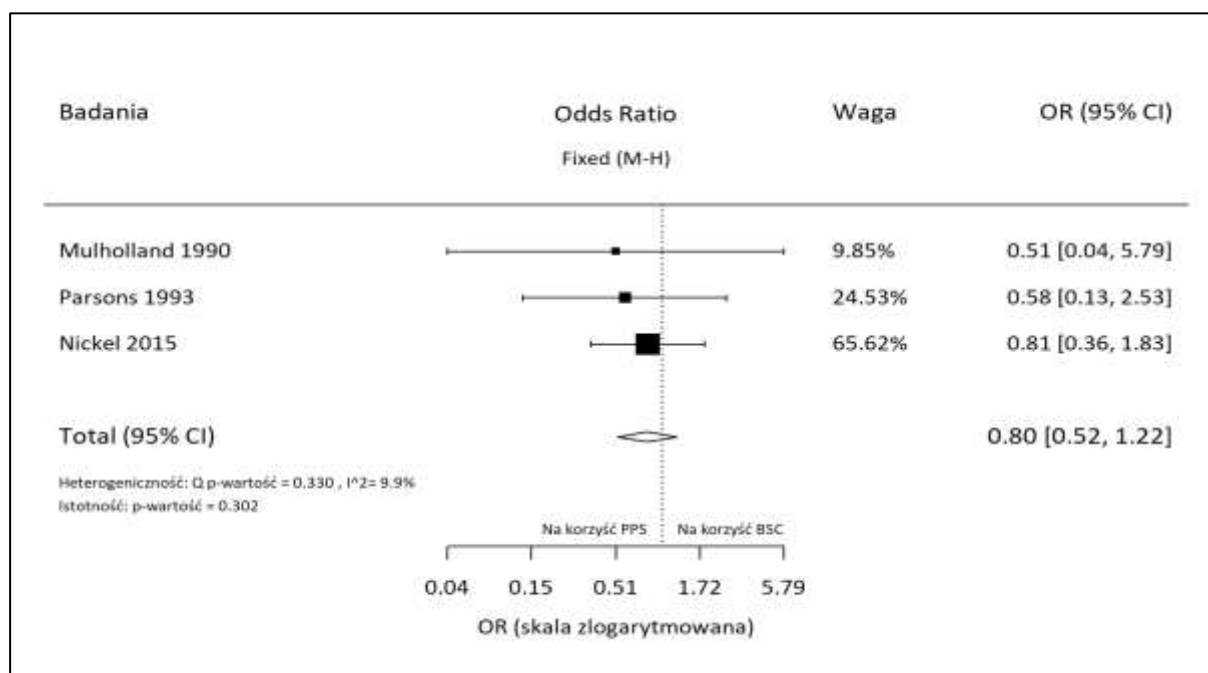


Ocena bezpieczeństwa

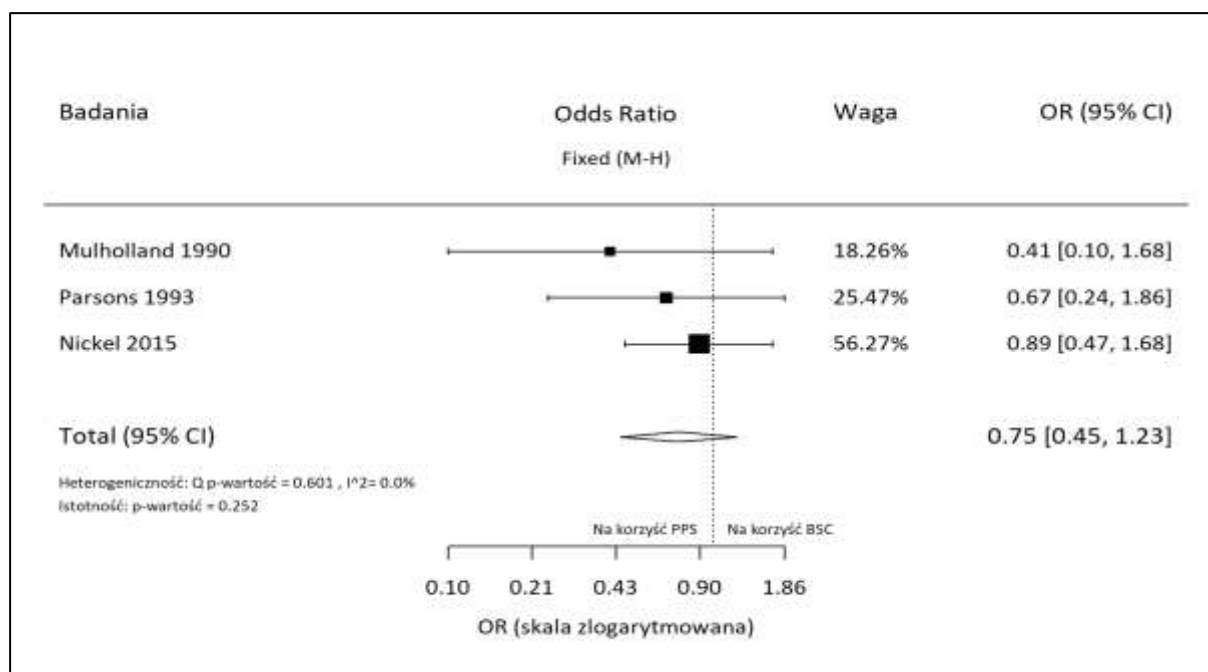
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



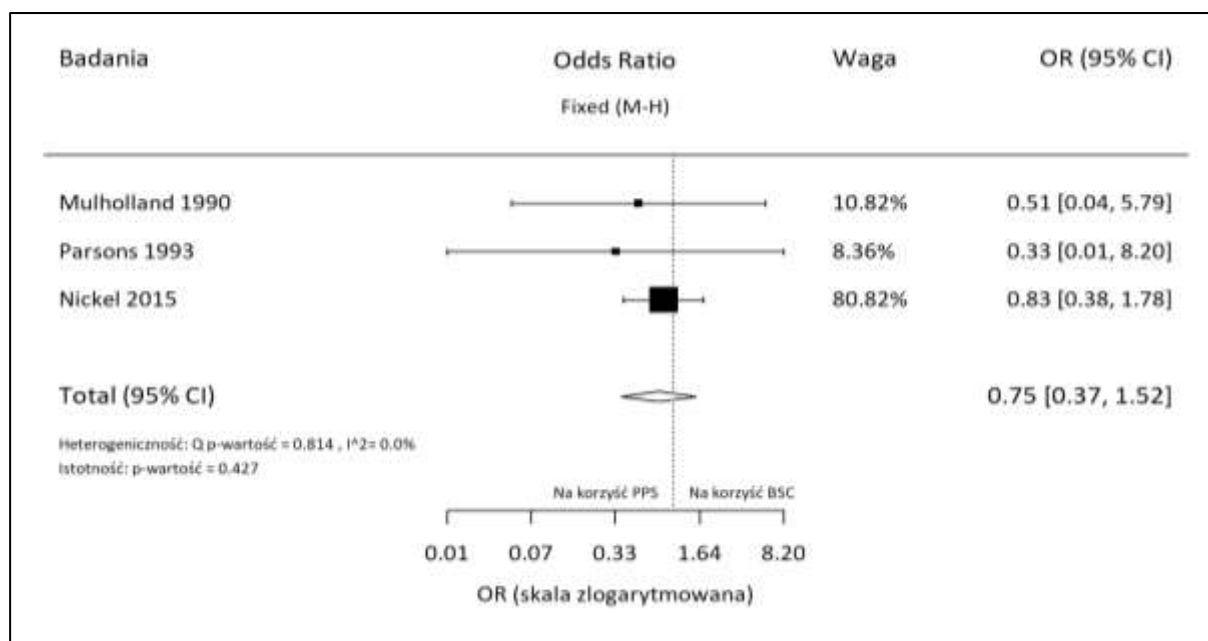
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



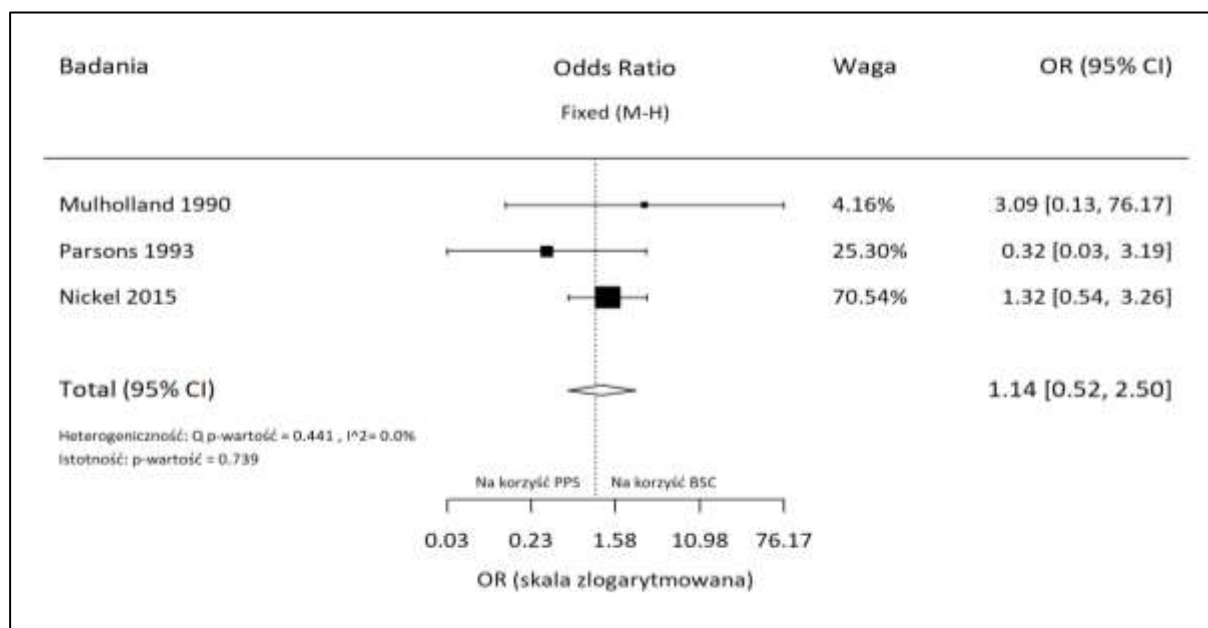
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



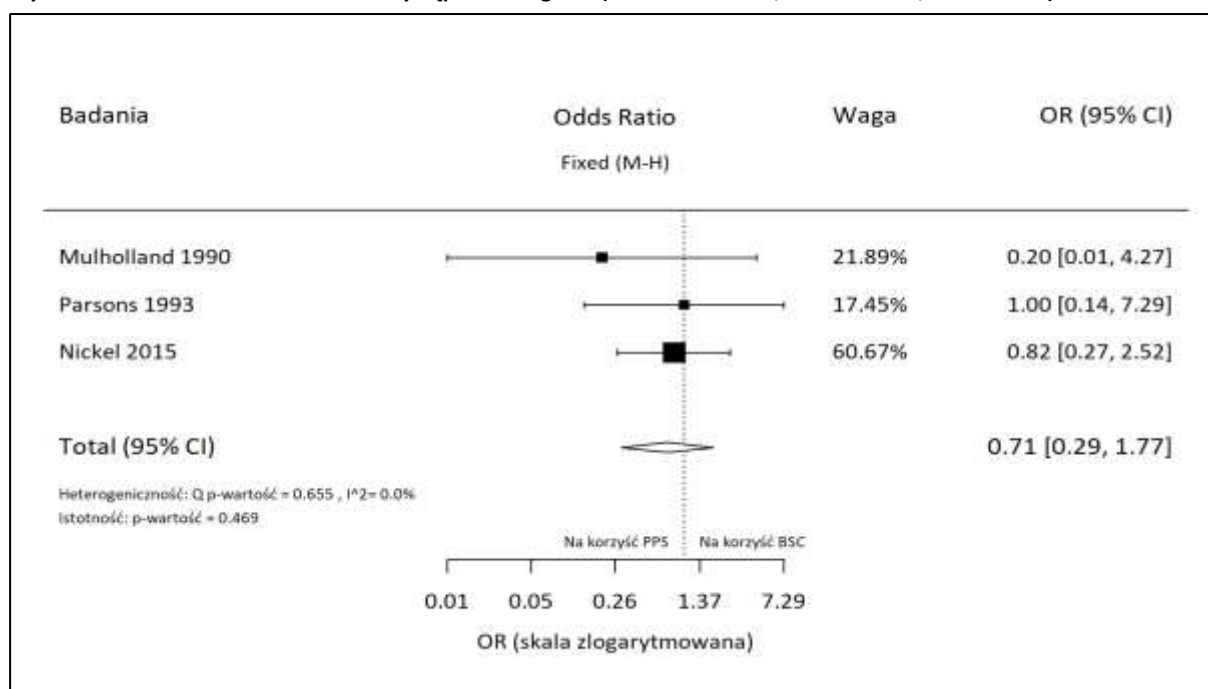
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



Wykres 28. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015)



22. ZAŁĄCZNIK J - OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

22.1. Opis skali wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania:	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Tabela 58. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone **na zielono** są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi **na czerwono** są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy

22.1.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg (RoB2)

Tabela 59: Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (Mullholland 1990)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Projekt badania: Mullholland 1990	
	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	PPS	
Komparator	BSC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	OR=2,69 (95% CI: 1,00; 7,25)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Kody randomizacji generowane komputerowo.	T

1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodek.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Wykorzystano 6-punktową skalę GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali ogólnej poprawy w ocenie pacjenta	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (*Parsons 1993*)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
<i>Badanie</i>	<i>Parsons 1993</i>
Projekt badania:	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
<i>Interwencja</i>	PPS
<i>Komparator</i>	BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
<i>Odpowiedź</i>	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA
Określ oceniany wynik liczbowy:	

W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Odpowiedź **OR=2,48 (1,13; 5,45)**

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ Nie dotyczy

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Kody randomizacji generowane komputerowo.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów. Zaślepienie podczas trwania badania z ustalonym kodem, zachowane przez ośrodek.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Wykorzystano 6-punktową skalę GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali ogólnej poprawy w ocenie pacjenta	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ocena pacjenta dotycząca ogólnej poprawy (Peters 2007*)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Peters 2007	
	Projekt badania: ☐ Badanie typu <i>cross-over</i>	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	SNS	
Komparator	PNS	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Ocena pacjenta dotycząca ogólnej poprawy	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Wynik dla jednego ramienia (SNM): 10/22 (44%)/n/N (%)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Dane zostały przedstawione łącznie bez uwzględnienia podziału na rodzaj zastosowanej interwencji	BI
Ocena ryzyka błędu		Średnie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Pojedyncze zaślepienie (<i>single-blind</i>)	N

2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		Y
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego		Y

może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Wysokie

*Ocena przeprowadzona dla pierwszej, zasłепionej fazy badania

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (Sant 2003)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
<i>Badanie</i>	Projekt badania: Sant 2003 ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
<i>Interwencja</i>	PPS
<i>Komparator</i>	BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
<i>Odpowiedź</i>	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<i>Odpowiedź</i>	OR=2,57 (95% CI: 0,68; 9,71)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	

- ☐ Nie dotyczy

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		N
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Średnie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		Nieprzewidywalne
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (double-blind)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT zachowana w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego.	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		Nieprzewidywalne
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Wykorzystano 7-punktową skalę GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Wysokie

Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (Parsons 1987)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	Projekt badania: <i>Parsons 1987</i> □ Badanie typu <i>cross-over</i>	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	PPS	
Komparator	BSC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	OR=3,37 (1,13; 10,02)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
□ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
□ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
□ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania		
□ Dokument EMA		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	BI
Ocena ryzyka błędu		Średnie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND

2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Wykorzystano 5-punktową skalę GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali ogólnej poprawy w ocenie pacjenta	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Średnie

Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (Nickel 2015)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
<i>Badanie</i>	<i>Nickel 2015</i>	
	Projekt badania: ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
<i>Interwencja</i>	PPS	
<i>Komparator</i>	BSC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
<i>Odpowiedź</i>	Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
<i>Odpowiedź</i>	OR=1,23 (95% CI: 0,72; 2,11)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania		
☐ Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i>		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Kody randomizacji generowane komputerowo.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Zaślepienie względem badaczy oraz pacjentów.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND

Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Wykorzystano 7-punktową skalę GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanej skali ogólnej poprawy w ocenie pacjenta	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie

22.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzi na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 65. Ocena jakości badania według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 66. Ocena badań: Linn 1998, Kim 2014 oraz Queissert 2022 w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Linn 1998	Kim 2014	Queissert 2022
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0*	0*	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	0^
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	1
Wynik MAX	5/8	4/8	5/8

*W badaniach nie przedstawiono informacji o liczbie ośrodków; ^Analiza retrospektywna (zbieranie danych), a następnie prospektywna ocena

Tabela 67. Ocena badań: Hanno 1997 oraz Jepsen 1998 w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Hanno 1997	Jepsen 1998
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik MAX	6	6

22.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 68. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: ☐ plan metaanalizy/syntezy oraz ☐ plan badania przyczyn heterogeniczności ☐ wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych: ☐ wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT ☐ lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) ☐ lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) ☐ podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) Jeśli TAK: ☐ przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych ☐ przeszukano rejestry badań/prób klinicznych zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie ☐ przeszukano szarą literaturę w danym temacie ☐ przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych: ☐ co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej				

☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka			
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?			
Jeśli TAK, jedno z poniższych:			
☐ co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych ☐ lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka			
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?			
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:		Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:	
☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu		☐ wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?			
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):		Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):	
☐ opis populacji ☐ opis interwencji ☐ opis komparatorów ☐ opis punktów końcowych ☐ opis metodyki badań		☐ szczegółowy opis populacji ☐ szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) ☐ opis ośrodków badania ☐ zakres czasowy okresu obserwacji	
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?			
RCTs		Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:			
☐ z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i> ☐ z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)		☐ z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i> ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego	
nRCTs		Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:			
☐ z czynników zakłócających, <i>i</i> ☐ z błędów selekcji		☐ metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i> ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego	
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?			
Jeśli TAK:			
☐ wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)			
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?			

nRCTs	
Jeśli TAK:	
RCTs Jeśli TAK: ☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych ☐ oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	
Jeśli TAK: ☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	
Jeśli TAK: ☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	
Jeśli TAK: ☐ nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach ☐ lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	
Jeśli TAK: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	
Jeśli TAK: ☐ autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, ☐ autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów	

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 69. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 70. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannantoni 2012, Santos 2018)

Domeny	Hwang 1997	Dimitrakov 2007	Giannantoni 2012	Santos 2018
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: <i>MEDLINE, Excerpta Medica</i> , IPA, podano słowa kluczowe, przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych, konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie, wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (język angielski)	Częściowo tak: <i>PubMed, EMBASE, CINAHL, Healthstar, Current Contents, Web of Science, PsychInfo, Science Citation Indexes, Cochrane Collaboration Reviews</i> , podano słowa kluczowe, przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych, przeglądów	Częściowo tak: baza danych <i>MEDLINE</i> wraz z referencjami znalezionych w niej publikacji, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: bazy danych <i>PubMed, Embase</i> i <i>Lilacs</i> , podano słowa kluczowe
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE



Domeny	Hwang 1997	Dimitrakov 2007	Giannantoni 2012	Santos 2018
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz



Domeny	Hwang 1997	Dimitrakov 2007	Giannantoni 2012	Santos 2018
wystąpienia błędów publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE
Jakość przeglądu systematycznego	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Tabela 71. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022)

Domeny	Van Ophoven 2019	Imamura 2020	Di 2021	Grigoryan 2022	Widyadharma 2022
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: bazy danych PubMed, Medline i Cochrane Library, rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov, podano słowa kluczowe	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE



Domeny	Van Ophoven 2019	Imamura 2020	Di 2021	Grigoryan 2022	Widyadharma 2022
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK



Domeny	Van Ophoven 2019	Imamura 2020	Di 2021	Grigoryan 2022	Widyadharma 2022
heterogeniczności w wynikach przeglądu?					
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	Krytycznie niska	Wysoka	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

23. PIŚMIENNICTWO

23.1. Metodyka, dyskusja

1. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu): ostatni dostęp: 01.07.2024 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
4. 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [data ostatniego dostępu: 19.07.2024 r.].
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. ██████████ Produkt leczniczy elmiron® (polisiarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego 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®.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008
11. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
12. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873-890.
13. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, The American Statistician, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
14. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80.
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-18.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366
17. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomised trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. 20210318_RoB_2_crisbsheet_cluster_trial.pdf - Dysk Google
18. Rekomendacja nr 104/2021 z dnia 24 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Elmiron® (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”
19. Projekt programu lekowego „LECZENIE ZESPOŁU BOLESNEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO/ ŚRÓDMIĄSZOWEGO 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.
20. Charakterystyka produktu leczniczego Miropentan.

23.2. Przeglądy systematyczne

21. Hwang, P., Auclair, B., Beechinor, D., Diment, M. and Einarson, T. R. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*. 1997. 50(1):39-43.
22. Dimitrakov, J., Kroenke, K., Steers, W. D., Berde, C., Zurakowski, D., Freeman, M. R. and Jackson, J. L. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007. 167(18):1922-9.
23. Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol*. 2012. 61(1):29-53.
24. Santos, T. G. D., Miranda, I. A. S., Nygaard, C. C., Schreiner, L., Castro, R. A. and Haddad, J. M. Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018. 40(2):96-102.
25. van Ophoven, A., Vonde, K., Koch, W., Auerbach, G. and Maag, K. P. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2019. 35(9):1495-1503.
26. Imamura M., Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, Brazzelli M. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 30;7(7):CD013325. doi: 10.1002/14651858.CD013325.pub2.
27. Di H-P, Luo D-Y, Jin X, Zhao W-Y, Li H, Wang K-J. Efficacy and safety comparison of pharmacotherapies for interstitial cystitis and bladder pain syndrome: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021 May;32(5):1129-1141. doi: 10.1007/s00192-020-04659-w. Epub 2021 Feb 27.
28. Grigoryan, B., Kasyan, G., Pivazyan, L. and Pushkar, D. Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesions or glomerulations: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Urology*. 2022. 14(17562872221102809).
29. Widyadharma, I. P. E., Dewi, V. T., Wijayanti, I. A. S. and Santosa, K. B. Efficacy and safety of oral pharmacological and supplementary therapies in bladder pain syndrome: a systematic review. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022. 58(1) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1186/s41983-022-00490-w>)

23.3. Badania porównujące PPS z BSC

30. Mulholland, S. G., Hanno, P., Parsons, C. L., Sant, G. R. and Staskin, D. R. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*. 1990. 35(6):552-8.
31. Parsons, C. L., Benson, G., Childs, S. J., Hanno, P., Sant, G. R. and Webster, G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1993. 150(3):845-8.

23.4. Badania włączone po stronie komparatora: neuromodulacja krzyżowa

32. Peters, K. M., Feber, K. M. and Bennett, R. C. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU International*. 2007. 100(4):835-9.

23.5. Badania włączone po stronie komparatora: cystektomia

33. Linn, J. F., Hohenfellner, M., Roth, S., Dahms, S. E., Stein, R., Hertle, L., Thuroff, J. W. and Hohenfellner, R. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *Journal of Urology*. 1998. 159(3):774-8.
34. Kim, H. J., Lee, J. S., Cho, W. J., Lee, H. S., Lee, H. N., You, H. W., Jung, W. and Lee, K. S. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *International Journal of Urology*. 2014. 21 Suppl 1(69-73).
35. Queissert, F., Bruecher, B., van Ophoven, A. and Schrader, A. J. Supratrigonal cystectomy and augmentation cystoplasty with ileum or ileocecum in the treatment of ulcerative interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a 14-year follow-up. *International Urogynecology Journal*. 2022. 33(5):1267-1272.

23.6. Analiza wrażliwości

36. Parsons, C. L. and Mulholland, S. G. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1987. 138(3):513-6.
37. EMEA/H/C/004246/0000, Assessment report – Elmiron® [Dostęp 01.07.2020].

38. 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.
39. Wyniki badania Nickel 2015 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086684?term=NCT+00086684.&draw=2&rank=1> (stan na dzień 01.07.2020) [rejestr badań klinicznych, NCT00086684].
40. 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.

23.7. Dodatkowa analiza skuteczności

41. Sand PK, Kaufman DM, Evans RJ, Zhang HF, Alan Fisher DL, Nickel JC. Association between response to pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis and patient questionnaire-based treatment satisfaction. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2259-2264. doi:10.1185/03007990802240727.
42. Nickel JC, Parsons CL, Forrest J, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. J Sex Med. 2008;5(2):394-399. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00686.x [Nickel 2008a].
43. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. Urology. 2008;71(1):57-61. doi:10.1016/j.urology.2007.09.013 [Nickel 2008b].
44. Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2009;181(6):2555-2561. doi:10.1016/j.juro.2009.02.030.

23.8. Efektywność praktyczna oraz poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

45. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. Urology. 1997;49(5A Suppl):93-99. doi:10.1016/s0090-4295(97)00179-9.
46. Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION| VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.
47. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
48. 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [data ostatniego dostępu: 19.07.2024 r.].
49. <http://www.ema.europa.eu>
50. <http://www.fda.gov>
51. <http://www.urpl.gov.pl/>
52. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron®.
53. FDA: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [ostatni dostęp 1.07.2024]
54. MHRA: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/elmiron-pentosan-polysulfate-sodium-rare-risk-of-pigmentary-maculopathy> [ostatni dostęp: 1.07.2024].
55. <http://www.vigiaccess.org> [ostatni dostęp: 1.07.2024].
56. Lardieri, A., Konkell, K., McCulley, L., Jones, S. C., Moeny, D., Nguyen, C., Sewell, C., Chambers, W. and Ajao, A. Pentosan associated retinal pigmentary changes: FDA's perspective on an emerging postmarketing safety finding. International Urogynecology Journal. 2021. 32(11):2891-2897.
57. Proctor JG. Pentosan polysulfate and a pigmentary maculopathy: causation versus correlation? Can J Urol. 2023 Dec;30(6):11732-11739. PMID: 38104330.

23.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego

23.9.1. Polislarczan pentozanu sodu

Przeglądy, opracowania wtórne, poglądowe

58. Barua, J. M., Arance, I., Angulo, J. C. and Riedl, C. R. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2016. 71(11):655-656.
59. Pazin, C., de Souza Mitidieri, A. M., Silva, A. P., Gurian, M. B., Poli-Neto, O. B. and Rosa, E. Silva J. C. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2016. 27(5):697-708.
60. Dasgupta, J. and Tincello, D. G. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: An update. *Maturitas*. 2009. 64(4):212-217.
61. Dellis, A. and Papatsoris, A. G. Intravesical treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: from the conventional regimens to the novel botulinum toxin injections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014. 23(6):751-7.
62. Fall, M., Oberpenning, F. and Peeker, R. Treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis 2008: can we make evidence-based decisions? *Eur Urol*. 2008. 54(1):65-75.
63. Gardella, B., Porru, D., Allegri, M., Bogliolo, S., Iacobone, A. D., Minella, C., Nappi, R. E., Ferrero, S. and Spinillo, A. Pharmacokinetic considerations for therapies used to treat interstitial cystitis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2014. 10(5):673-684.
64. Gewandter, J. S., Chaudari, J., Iwan, K. B., Kitt, R., As-Sanie, S., Bachmann, G., Clemens, Q., Lai, H. H., Tu, F., Verne, G. N., Vincent, K., Wesselmann, U., Zhou, Q., Turk, D. C., Dworkin, R. H. and Smith, S. M. Research Design Characteristics of Published Pharmacologic Randomized Clinical Trials for Irritable Bowel Syndrome and Chronic Pelvic Pain Conditions: An ACTION Systematic Review. *Journal of*. 2018. 19(7):717-726.
65. Hanno, P. M., Burks, D. A., Clemens, J. Q., Dmochowski, R. R., Erickson, D., Fitzgerald, M. P., Forrest, J. B., Gordon, B., Gray, M., Mayer, R. D., Newman, D., Nyberg Jr, L., Payne, C. K., Wesselmann, U. and Faraday, M. M. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Journal of Urology*. 2011. 185(6):2162-2170.
66. Karsenty, G., AlTaweel, W., Hajebrahimi, S. and Corcos, J. Efficacy of Interstitial Cystitis Treatments: A Review. *EAU-EBU Update Series*. 2006. 4(2):47-61.
67. Nordling, J. Interstitial cystitis: how should we diagnose it and treat it in 2004? *Curr Opin Urol*. 2004. 14(6):323-7.
68. Matsuoka, P. K., Haddad, J. M., Pacetta, A. M. and Barakat, E. C. Treatment for painful bladder syndrome: Meta-analysis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S103-S104).
69. Nickel, J. C. Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. *Can Fam Physician*. 2000. 46(2430-4, 2437-40).

Nieadekwatna interwencja

70. Bade, J. J. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *British Journal of Urology*. 1997. 79(2):168-171.
71. Butrick, C. W., Sanford, D., Hou, Q. and Mahnen, J. D. Chronic pelvic pain syndromes: Clinical, urodynamic, and urothelial observations. *International Urogynecology Journal*. 2009. 20(9):1047-1053.
72. Daha, L. K., Lazar, D., Simak, R. and Pfluger, H. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008. 19(7):987-90.
73. Daha, L. K., Lazar, D., Simak, R. and Pflüger, H. Is there a relation between urinary interleukin-6 levels and symptoms before and after intra-vesical glycosaminoglycan substitution therapy in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *International Urogynecology Journal*. 2007. 18(12):1449-1452.
74. Hill, J. R., Isom-Batz, G., Panagopoulos, G., Zakariassen, K. and Kavalier, E. Patient perceived outcomes of treatments used for interstitial cystitis. *Urology*. 2008. 71(1):62-6.
75. Holm-Bentzen, M., Jacobsen, F., Nerstrom, B., Lose, G., Kristensen, J. K., Pedersen, R. H., Krarup, T., Feggetter, J., Bates, P. and Barnard, R. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *Journal of urology*. 1987. 138(3):503-507.
76. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Long-term efficacy and tolerability of pentosan polysulphate sodium in the treatment of bladder pain syndrome [published correction appears in *Can Urol Assoc J*. 2016 Jan-Feb;10(1-2):E81]. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(2):113-118. doi:10.5489/cuaj.10095.
77. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):177-85.
78. Fritjofsson, A., Fall, M., Juhlin, R., Persson, B. E. and Ruutu, M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*. 1987. 138(3):508-12.
79. El Khoudary, S. R., Talbott, E. O., Bromberger, J. T., Chang, C. C., Songer, T. J. and Davis, E. L. Severity of interstitial cystitis symptoms and quality of life in female patients. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009. 18(9):1361-8.
80. Kasyan G., Kupriyanov Y., Karasev A., Baibarin K., Pushkar D. Safety and efficacy of pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cent European J Urol*. 2021; 74: 201-207.
81. Lander, E. B. and See, J. R. Intravesical instillation of pentosan polysulfate encapsulated in a liposome nanocarrier for interstitial cystitis. *Am J Clin Exp Urol*. 2014. 2(2):145-8.
82. Scarneciu, I., Bungau, S., Lupu, A. M., Scarneciu, C. C., Bratu, O. G., Martha, O., Tit, D. M., Aleya, L. and Lupu, S. Efficacy of instillation treatment with hyaluronic acid in relieving symptoms in patients with BPS/IC and uncomplicated recurrent urinary tract infections - Long-term results of a multicenter study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. 139.

83. van Ophoven, A., Heinecke, A. and Hertle, L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005. 66(4):707-11.
84. Wang, Z. and Zhang, L. Treatment effect of cyclosporine A in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A systematic review. *Exp Ther Med*. 2016. 12(1):445-450.

Nieadekwatna populacja

85. Arikan, M. G. and Cakiroglu, B. Efficacy of Pentosan Polysulfate Treatment in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Bladder*. 2023. 10(e21200007).
86. Waters, M. G., Suleskey, J. F., Finkelstein, L. J., Van Overbeke, M. E., Zizza, V. J. and Stommel, M. Interstitial cystitis: a retrospective analysis of treatment with pentosan polysulfate and follow-up patient survey. *J Am Osteopath Assoc*. 2000. 100(3 Suppl):S13-8.

Nieadekwatny typ badania (m.in.: case-series, badania porównujące dawki)

87. Astafurov, K. V., Bakri, S. J. and Barkmeier, A. J. Ocular Toxicity Associated With Pentosan Polysulfate Sodium. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021. 96(6):1682-1684.

Nieadekwatny komparator

88. Chuang, Y. C., Lee, W. C., Lee, W. C. and Chiang, P. H. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2009. 182(4):1393-400.
89. Nickel, J. C., Barkin, J., Forrest, J., Mosbaugh, P. G., Hernandez-Graulau, J., Kaufman, D., Lloyd, K., Evans, R. J., Parsons, C. L. and Atkinson, L. E. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*. 2005. 65(4):654-8.
90. Parsons, C. L., Schmidt, J. D. and Pollen, J. J. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol*. 1983. 130(1):51-3.
91. Parsons, C. L., Forrest, J., Nickel, J. C., Evans, R., Lloyd, L. K., Barkin, J., Mosbaugh, P. G., Kaufman, D. M., Hernandez-Graulau, J. M., Atkinson, L. and Albrecht, D. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology*. 2002. 59(3):329-33.
92. Sairanen, J., Tammela, T. L., Leppilahti, M., Multanen, M., Paananen, I., Lehtoranta, K. and Ruutu, M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*. 2005. 174(6):2235-8.

Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery, komentarze, odpowiedzi)

93. A, A. L-Zahrani and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of painful bladder syndrome/ interstitial cystitis (PBS/IC). *Neurourology and Urodynamics*. 2010. 29(2):296-297.
94. Al-Zahrani, A. and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of patients with bladder pain syndrome (BPS). *Urology*. 2010. 76(3):S97.
95. Al-Zahrani, A. and Gajewski, J. Long-term tolerability and efficacy of pentosan polysulphate sodium in the treatment of patients with bladder pain syndrome (BPS). *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S682-S683).
96. Buffington, C. A. Re: cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*. 2006. 176(2):838
97. Cohen, G., Check, J. and Cohen, R. A novel highly effective and safe medical therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S1358-S1359).
98. Foote, J. E., Hanif, A. and Jain, N. Chronic exposure to pentosan polysulfate sodium associated with pigmentary retinal toxicity. *Neurourology and Urodynamics*. 2019. 38(S50-S51).
99. Ford, A., Ballard, P., Ramage, C. and Ogah, J. 2016 cochrane review: Intravesical treatments for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics*. 2016. 35(S236-S237).
100. Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Reply to Claus Riedl's letter to the editor re: Antonella Giannantoni, Vittorio Bini, Roger Dmochowski, et al. Contemporary management of the painful bladder: A systematic review. *Eur Urol* 2012;61:29-53. *European Urology*. 2012. 61(5):e50-e51.
101. Hanif, A. M., Shah, R., Yan, J., Varghese, J. S., Patel, S. A., Cribbs, B. E., O'Keefe, G., Hendrick, A. M., Shantha, J. G., Hubbard, G. B., Patel, P. S., Rao, P., Yeh, S. and Jain, N. Strength of Association between Pentosan Polysulfate and a Novel Maculopathy. *Ophthalmology*. 2019. 126(10):1464-1466.
102. Henry, R. A. Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. J. Regan. *J Urol* 2008; 179: 177-185. *J Urol*. 2008. 180(1):411-2; author reply 412-3.
103. Herrmann, E. and van Ophoven, A. Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial: E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. R. Regan *J Urol* 2008; 179: 177-185. *J Urol*. 2008. 180(6):2718-9.

104. Lee, C., Wu, S., Lin, T. and Kuo, H. Therapeutic effect of repeat platelet-rich-plasma intravesical injections for IC/BPS refractory to conventional treatment. *Neurourology and Urodynamics*. 2018. 37(S118-S119).
105. Levey, H. R., Nash, L. and Moldwin, R. A penny for your thoughts: A national survey of urologists' views, attitudes and practice patterns in the management of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourology and Urodynamics*. 2011. 30(2):205.
106. Li, A. L., Jain, N., Yu, Y. and VanderBeek, B. L. Association of Macular Disease with Long-term Use of Pentosan Polysulfate Sodium: Findings from a Large U.S. National Insurance Database. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. 60(9)
107. Lusty, A., Kavalier, E., Zakariasen, K., Tolls, V. and Nickel, J. C. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/ bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy based guidelines? *Journal of Urology*. 2017. 197(4):e388.
108. Marcus Hanif, A., Taylor, S., Armenti, S., Shah, R., Igelman, A., Pennesi, M. E., Jayasundera, T., Yang, P., Hwang, T. S., Flaxel, C. J., Khurana, R., Stein, J. D. and Jain, N. Expanded clinical spectrum of pentosan polysulfate sodium-associated pigmentary maculopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019. 60(9)
109. Marinkovic, S. Sacral neuromodulation for interstitial cystitis / painful bladder syndrome (IC/PBS): Minimum 5-year follow-up. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009. 20(3):S301.
110. Muldrow, M. J., Rana, N., Bridges, M. and Segal, J. Painful bladder syndrome: A retrospective cohort analysis of a multimodal approach to treatment. *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*. 2013. 19(S121-S122).
111. Nickel, J. C., Forrest, J., Barkin, J., Payne, C. and Mosbaugh, P. Safety and efficacy of up to 900 mg/day polysulfate sodium (*elmiron*) in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2001. 57(6 Suppl 1):122-3.
112. Pape, J., Betschart, C., Falconi, G. and Doumouchtsis, S. Variations in reporting Bladder Pain Syndrome (BPS) /Interstitial Cystitis (IC) definitions, diagnostics, treatment and pathogenesis: a systematic review of national and international guidelines. *International Urogynecology Journal*. 2018. 29(S58).
113. Pivazyan, L., Kasyan, G., Grigoryan, B., Baibarin, K. and Pushkar, D. P0004 Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: multicenter randomized controlled double-blind trial. *European urology*. 2021. 79([https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(21\)00400-0](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(21)00400-0))
114. Soni, M. K., Ranjan, K. R., Joshi, S., Ravishankar, T. H. S., Mudegoudar, S. and Imdad Ali, N. Role of multimodal therapy versus single agent therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: A comparative study. *Indian Journal of Urology*. 2015. 31(S66).
115. Stanford, E. and McMurphy, C. Medical therapy is perceived as most helpful by patients with interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2011. 22(S1354).
116. Vander Beek, B. L., Li, A. L., Yu, Y. and Jain, N. Association of macular disease with use of pentosan polysulfate sodium. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019. 28(343).
117. Wein, A. J. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Pentosan Polysulfate Sodium for Interstitial Cystitis. *Journal of Urology*. 2005. 174(6):2248-2249.

Nieadekwatny cel badania

118. Hanif, A. M., Armenti, S. T., Taylor, S. C., Shah, R. A., Igelman, A. D., Jayasundera, K. T., Pennesi, M. E., Khurana, R. N., Foote, J. E., O'Keefe, G. A., Yang, P., Hubbard, G. B., 3rd, Hwang, T. S., Flaxel, C. J., Stein, J. D., Yan, J. and Jain, N. Phenotypic Spectrum of Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy: A Multicenter Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019.
119. Kim, A., Hoe, K. O., Shin, J. H. and Choo, M. S. Evaluation of the incidence and risk factors associated with persistent frequency in interstitial cystitis/bladder pain syndrome and the efficacy of antimuscarinic treatment. *Investigative and Clinical Urology*. 2017. 58(5):353-358.
120. Koo, V. S. W. and O'Brien, A. Local anesthetic and steroidal prostatic injection for chronic pelvic pain syndrome: An effective last resort? *Clinical Journal of*. 2011. 27(2):166-168.
121. Jain, N., Li, A. L., Yu, Y. and VanderBeek, B. L. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br J Ophthalmol*. 2019.
122. Lubeck, D. P., Whitmore, K., Sant, G. R., Alvarez-Horine, S. and Lai, C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*. 2001. 57(6 Suppl 1):62-6.
123. Pearce, W. A., Chen, R. and Jain, N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology*. 2018. 125(11):1793-1802.
124. Ludwig, C. A., Vail, D., Callaway, N. F., Pasricha, M. V. and Moshfeghi, D. M. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology*. 2019

Język publikacji

125. Beer, M., Marx, F. J. and Schmiedt, E. Conservative therapy in the treatment of chronic interstitial cystitis by distension of the bladder and adjuvant pentosan-polysulfate medication. *Aktuelle Urologie*. 1986. 17(3):119-123.
126. Flores-Carreras, O., Martinez-Espinoza, C. J. and Gonzalez-Ruiz, M. I. [Experience in the treatment of interstitial cystitis: review of 17 cases]. *Ginecol Obstet Mex*. 2011. 79(3):125-30.
127. Jocham, D., Froehlich, G., Sandig, F. and Ziegler, A. The care situation of patients with interstitial cystitis in Germany: Results of a survey of 270 patients. *Urologe - Ausgabe A*. 2013. 52(5):691-702.

128. Rigaud, J., Delavierre, D., Sibert, L. and Labat, J. J. [Specific treatments for painful bladder syndrome]. Prog Urol. 2010. 20(12):1044-53.
129. Sun, Z. Q., Qian, W. Q., Xie, D. S. and Song, J. D. [The study of diagnosis and treatment of interstitial cystitis]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2005. 43(10):659-61.

23.9.2. Neuromodulacja nerwów krzyżowych

130. A. A. L-Zahrani and Gajewski, J. Surgical intervention following interstim sacral neuromodulation implant for the management of lower urinary tract symptoms -14 years experience of one center. Neurourology and Urodynamics. 2010. 29(2):318-319. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
131. Abelleira Lastoria, D. A., Raison, N., Aydin, A., Khan, S., Dasgupta, P. and Ahmed, K. Comparing surgical interventions for interstitial cystitis: A systematic review. Luts. 2022. 14(4):218-241. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
132. Al-zahrani, A. A., Elzayat, E. A. and Gajewski, J. B. Long-term outcome and surgical interventions after sacral neuromodulation implant for lower urinary tract symptoms: 14-year experience at 1 center. Journal of Urology. 2011. 185(3):981-6. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
133. Alzahrani, A. and Gajewski, J. Surgical intervention following interstim sacral neuromodulation implant for the management of lower urinary tract symptoms-14 years experience of one center. Journal of Urology. 2010. 1)(e592. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
134. Cerruto, M. A., D'Elia, C., Gozzo, A., Cavicchioli, F. M., Minja, A., Cacciamani, G., De Marchi, D., D'Amico, A., Sarti, A., Balzarro, M., Porcaro, A. B., Siracusano, S., Artibani, W. and Cappellano, F. Effectiveness of sacral neuromodulation in the management of refractory bladder pain syndrome. Neurourology and Urodynamics. 2016. 35(Supplement 3)(S28-S29. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
135. Chai, T. C., Zhang, C., Warren, J. W. and Keay, S. Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. Urology. 2000. 55(5):643-6. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
136. Chong, W., Hua, P., Gaigbe-Togbe, B. and Overbey, J. Incidence, Reasons, and Predictors of Explantation of Sacral Neuromodulator: a Single-Institution Experience. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2020. 2(10)(1869-1875. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
137. Chughtai, B., Isaacs, A. J. and Sedrakyan, A. Long term safety of sacral nerve modulation in medicare beneficiaries. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2014. 1)(483-484. **(nieadekwatna populacja)**
138. Chughtai, B., Sedrakyan, A., Isaacs, A., Lee, R., Te, A. and Kaplan, S. Long term safety of sacral nerve modulation in medicare beneficiaries. Neurourology and Urodynamics. 2015. 34(7)(659-663. **(nieadekwatna populacja)**
139. Coguplugil, A. E., Yilmaz, S., Topuz, B., Zor, M., Kaya, E. and Gurdal, M. Sacral Neuromodulation Treatment for Non-neurogenic Urological Disorders: Experience of a Single Center in Turkey. Journal of Urological Surgery. 2021. 8(4)(261-265. **(nieadekwatna populacja)**
140. Culmone, S., Speciale, P., Guastella, E., Puglisi, T., Cucinella, G., Piazza, F., Morreale, C., Buzzaccarini, G. and Gullo, G. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunctions: a single-center retrospective cohort study. Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2022. 34(4)(317-323. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
141. Dawson, M., Shah, N., Rinko, R., Atchley, D. and Whitmore, K. Bilateral sacral neuromodulation in interstitial cystitis patients. Neurourology and Urodynamics. 2016. 1)(S40. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
142. Dobberfuhr, A. D., Mahal, A., Comiter, C. V. and Elliott, C. S. Sacral neuromodulation in california from 2005 to 2011: What are the real-world success rates? Journal of Urology. 2017. 197(4 Supplement 1)(e197. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
143. Dobberfuhr, A. D., Mahal, A., Dallas, K. B., Choi, K. M., Comiter, C. V. and Elliott, C. S. Statewide Success of Staged Sacral Neuromodulation for the Treatment of Urinary Complaints in California (2005-2011). Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery. 2020. 26(7):437-442. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
144. Donon, L., Robert, G. and Ballanger, P. [Sacral neuromodulation: results of a monocentric study of 93 patients]. Progres en Urologie. 2014. 24(17):1120-31. **(język publikacji)**
145. Elhilali, M. M., Khaled, S. M., Kashiwabara, T., Elzayat, E. and Corcos, J. Sacral neuromodulation: long-term experience of one center. Urology. 2005. 65(6):1114-7. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
146. Elmer-Lyon, C. G., Streit, J. A., Takacs, E. B., Ten Eyck, P. P. and Bradley, C. S. Urinary tract infection and drug-resistant urinary tract infection after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection versus sacral neuromodulation. International Urogynecology Journal. 2020. 31(5)(871-879. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
147. Gajewski, J. B. and Al-Zahrani, A. A. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. BJU International. 2011. 107(8):1258-64. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
148. Gandhi, S., Almutairi, S., Ali, A., Cox, A. and Gajewski, J. Long term outcomes of sacral neuromodulation: A 23-year experience. Neurourology and Urodynamics. 2018. 37(Supplement 5)(S283. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
149. Gandhi, S., Gajewski, J. B., Koziarz, A., Almutairi, S., Ali, A. and Cox, A. Long-term outcomes of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction: A 23-year experience. Neurourology & Urodynamics. 2021. 40(1):461-469. **(nieadekwatny rodzaj badania)**

150. Ghazwani, Y., Elkelini, M. and Hassouna, M. Unilateral sacral neuromodulation in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: 5 years follow up. *Neurourology and Urodynamics*. 2009. 28(7):830-831. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
151. Ghazwani, Y. Q., Elkelini, M. S. and Hassouna, M. M. Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: long-term follow-up. *Neurourology & Urodynamics*. 2011. 30(7):1271-5. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
152. Gish, B., Langford, B., Sobey, C., Singh, C., Abdullah, N., Walker, J., Gray, H., Hagedorn, J., Ghosh, P., Patel, K. and Deer, T. Neuromodulation for the management of chronic pelvic pain syndromes: A systematic review. *Pain Practice*. 2023. 19(19). **(nieadekwatny rodzaj badania)**
153. Greig, J., Mak, Q., Furrer, M. A., Sahai, A. and Raison, N. Sacral neuromodulation in the management of chronic pelvic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology & Urodynamics*. 2023. 42(4):822-836. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
154. Hernandez-Hernandez, D., Padilla-Fernandez, B., Castro Romera, M., Hess Medler, S. and Castro-Diaz, D. Long-term Outcomes of Sacral Nerve Stimulation in Pelvic Floor Dysfunctions. *International neurourology journal*. 2021. 25(4):319-326. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
155. Hernandez-Hernandez, D., Padilla-Fernandez, B., Navarro-Galmes, M. A., Hess-Medler, S., Castro-Romera, M. M. and Castro-Diaz, D. M. Sacral Neuromodulation in the Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2020. 15(2):83-92. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
156. Kutukoglu, U., Altuntas, T., Sahin, B. and Onur, R. Sacral neuromodulation treatment for urinary voiding dysfunctions: results of treatment with the largest single-center series in a tertiary referral center in Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2023. 53(1):211-217. **(nieadekwatna populacja)**
157. Leroi, A. M., Lenne, X., Dervaux, B., Chartier-Kastler, E., Mauroy, B., Normand, L. L., Grise, P., Faucheron, J. L., Parc, Y., Lehur, P. A., Mion, F., Damon, H., Barth, X., Leriche, A., Saussine, C., Guy, L., Haab, F., Bresler, L., Sarraon, J. P., Bensadoun, H., Rullier, E., Slim, K., Sieleznoff, I., Mourey, E., Ballanger, P. and Michot, F. Outcome and cost analysis of sacral nerve modulation for treating urinary and/or fecal incontinence. *Annals of Surgery*. 2011. 253(4):720-732. **(nieadekwatna populacja)**
158. Lenherr, S., Smith, G., Bresette, J. and Stoffel, J. Efficacy of neuromodulation for refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourology and Urodynamics*. 2010. 29(2):268. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
159. Maher, C. F., Carey, M. P., Dwyer, P. L. and Schluter, P. L. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *Journal of Urology*. 2001. 165(3):884-6. **(nieadekwatna interwencja)**
160. Marinkovic, S. P., Gillen, L. M. and Marinkovic, C. M. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *International Urogynecology Journal*. 2011. 22(4):407-12. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
161. Peters, K. M. Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis. *Reviews in Urology*. 2002. 4 Suppl 1(S36-43). **(nieadekwatny rodzaj badania)**
162. Peters, K. M., Carey, J. M. and Konstandt, D. B. Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. *International Urogynecology Journal*. 2003. 14(4):223-8; discussion 228. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
163. Peters, K. M., Gupta, P., Ehler, M., Killinger, K. A., Boura, J. A., Wolfert, C., Bartley, J. and Gilleran, J. Pudendal neuro modulation after failed sacral stimulation. *Neurourology and Urodynamics*. 2015. 1)(S87-S88. **(nieadekwatna interwencja)**
164. Peters, K. M., Jayabalan, N., Bui, D., Killinger, K., Chancellor, M. and Tyagi, P. Effect of Sacral Neuromodulation on Outcome Measures and Urine Chemokines in Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome Patients. *Luts*. 2015. 7(2):77-83. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
165. Powell, C. R. and Kreder, K. J. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *Journal of Urology*. 2010. 183(1):173-6. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
166. Shah, N. M., Atchley, M. D., Ginzburg, N., Morrissey, D. and Whitmore, K. E. Bilateral sacral neuromodulation in interstitial cystitis patients. *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*. 2015. 1)(S77-S78. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
167. Steinberg, A. C., Oyama, I. A. and Whitmore, K. E. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2007. 69(3):441-3. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
168. Sudol, N. T., Adams-Piper, E., Whitcomb, E., Guaderrama, N. M., Huynh, P. L. P. and Lane, F. L. A pilot study of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery*. 2018. 24(5 Supplement 1)(S86. **(nieadekwatna interwencja)**
169. Sudol, N. T., Guaderrama, N., Adams-Piper, E., Whitcomb, E. and Lane, F. Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a pilot study. *International Urogynecology Journal*. 2021. 32(10):2757-2764. **(nieadekwatna interwencja)**
170. Zhang, P., Wang, J. Y., Zhang, Y., Liao, L., Lv, J. W., Ling, Q., Wei, Z. Q., Zhong, T., Xu, Z. H., Wen, W., Li, J. Y. and Luo, D. Y. Results of Sacral Neuromodulation Therapy for Urinary Voiding Dysfunction: Five-Year Experience of a Retrospective, Multicenter Study in China. *Neuromodulation*. 2019. 22(6):730-737. **(nieadekwatny rodzaj badania)**
171. Peters, K. M., Huynh, P., Feber, K. and Konstandt, D. Interstitial cystitis: a prospective, single blinded, randomized, crossover trial of sacral vs. pudendal nerve stimulation (Abstract number: poster 3). *Neurourology and urodynamics*. 2005. Vol.24(2):165p. **(abstrakt)**

23.9.3. Cystektomia

172. Adeyoju, A. B., Thornhill, J., Lynch, T., Grainger, R., McDermott, T. and Butler, M. R. The fate of the defunctioned bladder following supravaginal urinary diversion. *British Journal of Urology*. 1996. 78(1):80-3. **(nieadekwatna populacja, N=6)**
173. Akiyama, Y., Niimi, A., Igawa, Y., Nomiya, A., Yamada, Y., Sato, Y., Kawai, T., Yamada, D., Kume, H. and Homma, Y. Cystectomy for patients with Hunner-type interstitial cystitis at a tertiary referral center in Japan. *Luts*. 2022. 14(2):102-108. **(nieadekwatna populacja, N=19)**
174. Al-Zahrani, A. and Gajewski, J. Surgical intervention following interstim sacral neuromodulation implant for the management of lower urinary tract symptoms - 14 years experience of one center. *Neuromodulation*. 2010. 13(4):331. **(poster)**
175. Al-Zahrani, A. A., Elzayat, E. A. and Gajewski, J. B. Long-term outcome and surgical interventions after sacral neuromodulation implant for lower urinary tract symptoms: 14-year experience at 1 center. *Journal of Urology*. 2011. 185(3):981-986. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
176. Bejany, D. E. and Politano, V. A. Modified ileocolonic bladder: 5 years of experience. *Journal of Urology*. 1993. 149(6):1441-4. **(nieadekwatna populacja)**
177. Bejany, D. E. and Politano, V. A. Ileocolic neobladder in the woman with interstitial cystitis and a small contracted bladder. *Journal of Urology*. 1995. 153(1):42-3. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
178. Castillo, O., Campos, R., Vidal-Mora, I., Foneron, A., Rubio, G. and Feria-Flores, M. Laparoscopic cystectomy with totally intracorporeal Mainz pouch II reservoir. *Journal of Endourology*. 2009. 1(A324). **(nieadekwatna populacja, N=9)**
179. Castillo, O., Vidal-Mora, I., Campos, R., Foneron, A., Rubio, G. and Sepulveda, F. Laparoscopic total cystectomy in interstitial cystitis: 5 cases. *Journal of Endourology*. 2009. 1(A325). **(nieadekwatna populacja, N=5)**
180. Castillo, O. A. and Miranda-Utrera, N. Laparoscopic cystectomy and intracorporeal continent urinary diversion (Mainz II) in treatment for interstitial cystitis. *Actas Urologicas Espanolas*. 2014. 38(3):200-4. **(nieadekwatna populacja, N=8)**
181. Chakravarti, A., Ganta, S., Somani, B. and Jones, M. A. Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long-term results. *European Urology*. 2004. 46(1):114-7. **(nieadekwatna populacja, N=11)**
182. Costello, A. J., Crowe, H. and Agarwal, D. Supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty in management of interstitial cystitis. *Australian & New Zealand Journal of Surgery*. 2000. 70(1):34-8. **(nieadekwatna populacja, N=5)**
183. Hughes, O. D. M., Kynaston, H. G., Jenkins, B. J., Stephenson, T. P. and Vaughton, K. C. Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. *British Journal of Urology*. 1995. 76(2):172-174. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
184. Christmas, T. J., Holmes, S. A. and Hendry, W. F. Bladder replacement by ileocystoplasty: the final treatment for interstitial cystitis. *British Journal of Urology*. 1996. 78(1):69-73. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
185. Downey, A., Osman, N., Park, J., Mangera, A., Inman, R., Reid, S. and Chapple, C. Outcomes of surgery for treatment refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Journal of Clinical Urology*. 2018. 11(Supplement 1):89-90. **(poster konferencyjny)**
186. Downey, A., Osman, N. I., Parks, J. J., Mangera, A., Inman, R. D., Reid, S. V. and Chapple, C. R. Contemporary outcomes of surgery for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *European Urology Open Science*. 2020. 19(Supplement 2):e498. **(poster konferencyjny)**
187. Downey, A. P., Osman, N. I., Park, J. J., Mangera, A., Inman, R. I., Reid, S. V. R. and Chapple, C. R. Contemporary outcomes of surgery for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurology and Urodynamics*. 2018. 37(Supplement 5):S357. **(abstrakt)**
188. Freiha, F. S., Faysal, M. H. and Stamey, T. A. The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. *Journal of Urology*. 1980. 123(5):632-4. **(nieadekwatna populacja, N=19)**
189. Furuta, A., Suzuki, Y., Igarashi, T., Kimura, T., Egawa, S. and Yoshimura, N. Reduction of Bladder Capacity Under Anesthesia Following Multiple Recurrences and Repeated Surgeries of Hunner Lesions in Patients With Interstitial Cystitis. *International Neurourology Journal*. 2022. 26(1):45-51. **(nieadekwatna interwencja)**
190. Kochakarn, W., Lertsithichai, P. and Pummangura, W. Bladder substitution by ileal neobladder for women with interstitial cystitis. *International Braz J Urol*. 2007. 33(4):486-92; discussion 492. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
191. Gallagher, K. and Winkle, D. Simple cystectomy and formation of a neobladder for treatment resistant interstitial cystitis and other painful bladder syndromes. *BJU International*. 2015. 4(83). **(poster konferencyjny)**
192. Gornet, M. E., Chandawarkar, A., Herati, A. and Dellon, A. L. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Referred Pain From Injured T12/L1 Nerves: Symptomatic Improvement With Resection of Ilioinguinal and Iliohypogastric Nerves. *Urology*. 2021. 149(24-29). **(nieadekwatna populacja, N=8)**
193. Higgins, M., Hicks, L. and Gupta, S. Cystectomy and urinary diversion for end-stage bladders is associated with low complication rates and quality of life improvement. *Neurology and Urodynamics*. 2019. 38(Supplement 1):S112. **(poster konferencyjny)**
194. Kontturi, M. J., Hellstrom, P. A., Tammela, T. L. and Lukkarinen, O. A. Colocystoplasty for the treatment of severe interstitial cystitis. *Urologia Internationalis*. 1991. 46(1):50-4. **(nieadekwatna populacja, N=12)**
195. Koslov, D., Vilson, D., Rasper, A., Colaco, M., Evans, R. and Terlecki, R. Impact of cystectomy and urinary diversion upon long-term narcotic usage among patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Institutional data cross-referenced with a statewide tracking system. *Journal of Urology*. 2017. 197(4 Supplement 1):e49. **(abstrakt)**

196. Light, J. K. and Marks, J. L. Total bladder replacement in the male and female using the ileocolonic segment (LeBag). British Journal of Urology. 1990. 65(5):467-72. **(nieadekwatna populacja, N=11)**
197. Nielsen, K. K., Kromann-Andersen, B., Steven, K. and Hald, T. Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocecocoloplasty in intractable interstitial cystitis: is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? Journal of Urology. 1990. 144(2 Pt 1):255-8; discussion 258-9. **(nieadekwatna populacja, N=8)**
198. Peeker, R., Aldenborg, F. and Fall, M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. Journal of Urology. 1998. 159(5):1479-82. **(nieadekwatna populacja, N=13)**
199. Peters, K., Jaeger, C., Rosenberg, B., Killinger, K. and Boura, J. Cystectomy for ulcerative interstitial cystitis: Surgical outcomes and patients' perceptions of improvement. Neurourology and Urodynamics. 2013. 32(2):118. **(nieadekwatna populacja, N=10)**
200. Redmond, E. J. and Flood, H. D. The role of reconstructive surgery in patients with end-stage interstitial cystitis/bladder pain syndrome: is cystectomy necessary? International Urogynecology Journal. 2017. 28(10):1551-1556. **(nieadekwatna populacja, N=12)**
201. Rossberger, J., Fall, M., Jonsson, O. and Peeker, R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. Urology. 2007. 70(4):638-42. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
202. Lotenfoe, R. R., Christie, J., Parsons, A., Burkett, P., Helal, M. and Lockhart, J. L. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. Journal of Urology. 1995. 154(6):2039-42. **(brak zbieżnych punktów końcowych)**
203. Mateu Arrom, L., Gutierrez Ruiz, C., Mayordomo Ferrer, O., Martinez Barea, V., Palou Redorta, J. and Errando Smet, C. Long-term follow-up after cystectomy for bladder pain syndrome: pain status, sexual function and quality of life. World Journal of Urology. 2019. 37(8):1597-1603. **(nieadekwatna populacja, jedynie 4 pacjentów z wrzodami Hunnera)**
204. Norus, T., Fode, M. and Nordling, J. Ileal conduit without cystectomy may be an appropriate option in the treatment of intractable bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Scandinavian Journal of Urology. 2014. 48(2):210-5. **(nieadekwatna interwencja, tylko u 3 pacjentów przeprowadzono cystektomię)**
205. Brandt, S. B., Kirkeby, H. J., Brandt, A. S. V. and Jensen, J. B. Urinary diversion in the treatment of refractory bladder pain syndrome. Scandinavian Journal of Urology. 2019. 53(6):424-430. **(nieadekwatna populacja, 9 pacjentów z wrzodami Hunnera).**
206. Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, Ritchey MJ, Bloom DA, McGuire EJ. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn 1995; 14:297–309. **(nieadekwatna populacja)**
207. Andersen, A. V., Granlund, P., Schultz, A., Talseth, T., Hedlund, H. and Frich, L. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Scandinavian Journal of Urology & Nephrology. 2012. 46(4):284-9. **(nieadekwatna populacja, 2 pacjentów z wrzodami Hunnera)**
208. Nurse, D. E., Parry, J. R. and Mundy, A. R. Problems in the surgical treatment of interstitial cystitis. British Journal of Urology. 1991. 68(2):153-4. **(nieadekwatna populacja)**
209. van Ophoven, A., Oberpenning, F. and Hertle, L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. Journal of Urology. 2002. 167(2 Pt 1):603-7. **(nieadekwatna populacja, N=19)**
210. Zambon, J., Hemal, K., Evans, R., Badlani, G., Walker, S., Plair, A., Smith, W., Parker-Autry, C. and Matthews, C. Simple cystectomy for female patients with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Is there any long-term impact on quality of life, body image, and sexual function? Journal of Urology. 2019. 201(4 Supplement 1):e695. **(poster konferencyjny)**

24. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (zgodnie z PICOS)	13
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora dodatkowego (zgodnie z PICOS) – neuromodulacja nerwów krzyżowych	14
Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora dodatkowego (zgodnie z PICOS) – cystektomia	15
Tabela 4. Podsumowanie metodyki oraz wyniki przeglądów systematycznych (<i>Hwang 1997</i> [21], <i>Dimitrakov 2007</i> [22], <i>Giannatoni 2012</i> [23], <i>Santos 2018</i> [24], <i>Van Ophoven 2019</i> [25], <i>Imamura 2020</i> [26], <i>Di 2021</i> [27], <i>Grigoryan 2022</i> [28] oraz <i>Widyadharma 2022</i> [29])	18
Tabela 5. Analiza heterogeniczności badań <i>Mulholland 1990</i> oraz <i>Parsons 1993</i> włączonych do analizy efektywności klinicznej w leczeniu polisiiarczan pentożanu sodu (PPS) w porównaniu z BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z śródmieższowym zapaleniem pęcherza moczowego	31
Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia (<i>Mulholland 1990</i> , <i>Parsons 1993</i>)	36
Tabela 7. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (<i>Mulholland 1990</i> , <i>Parsons 1993</i>)	42
Tabela 8. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: PPS vs SNM	49
Tabela 9. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs SNM (dane ciągłe)	53
Tabela 10. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa PPS vs SNM	54
Tabela 11. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: PPS vs cystektomia	57
Tabela 12. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs cystektomia	62
Tabela 13. Skuteczność kliniczna na podstawie badań retrospektywnych (<i>Sand 2008</i> , <i>Nickel 2008a</i> , <i>Nickel 2008b</i> , <i>Nickel 2009</i>)	65
Tabela 14. Skuteczność praktyczna polisiiarczanu pentożanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z IC (<i>Hanno 1997</i> , <i>Jepsen 1998</i>)	70
Tabela 15. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentożanu sodu (<i>Hanno 1997</i>)	72
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane, które przyczyniły się do przerwania leczenia (<i>Jepsen 1998</i>)	73
Tabela 17. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentożanu sodu (<i>Hanno 1997</i> , <i>Jepsen 1998</i>)	73
Tabela 18. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentożanu sodu (<i>Hanno 1997</i>)	75
Tabela 19. Bezpieczeństwo: przyczyny przerwania leczenia w poszczególnych okresach obserwacji – wyniki długoterminowe dla polisiiarczanu pentożanu sodu (<i>Jepsen 1998</i>)	76
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego <i>elmiron</i> [®] [52]	78
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego <i>elmiron</i> [®] [55]	80
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) – <i>elmiron</i> [®] (polisiiarczan pentożanu sodu)	99
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) – <i>elmiron</i> [®] (polisiiarczan pentożanu sodu)	99
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – <i>elmiron</i> [®] (polisiiarczan pentożanu sodu)	100
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i>	100
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i>	101
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – neuromodulacja nerwów krzyżowych	101

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) - neuromodulacja nerwów krzyżowych	101
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - neuromodulacja nerwów krzyżowych	102
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline</i> - cystektomia	103
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne: Cochrane Central Register of Controlled Trials i wtórne: Cochrane Database of Systematic Reviews) - cystektomia	103
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - cystektomia	104
Tabela 33. Charakterystyka badania <i>Mulholland 1990</i>	108
Tabela 34. Charakterystyka badania <i>Parsons 1993</i>	112
Tabela 35. Charakterystyka badania <i>Peters 2007</i>	115
Tabela 36. Charakterystyka badania <i>Linn 1998</i>	117
Tabela 37. Charakterystyka badania <i>Kim 2014</i>	119
Tabela 38. Charakterystyka badania <i>Queissert 2022</i>	121
Tabela 39. Charakterystyka badania <i>Parsons 1987</i>	123
Tabela 40. Charakterystyka badania <i>Nickel 2015</i>	125
Tabela 41. Charakterystyka badania <i>Sant 2003</i>	127
Tabela 42. Charakterystyka badania <i>Sand 2008</i>	130
Tabela 43. Charakterystyka badania <i>Nickel 2008a</i>	132
Tabela 44. Charakterystyka badania <i>Nickel 2008b</i>	133
Tabela 45. Charakterystyka badania <i>Nickel 2009</i>	135
Tabela 46. Charakterystyka badania <i>Hanno 1997</i>	137
Tabela 47. Charakterystyka badania <i>Jepsen 1998</i>	140
Tabela 48. Zestawienie badań, w których analizowano operacje chirurgiczne (cystektomia) [<i>Hughes 1995, Lotenfoe 1995, Christmas 1996, Linn 1998, Kochakarn 2007, Rossberger 2007, Kim 2014, Brandt 2019, Queissert 2022</i>] wraz z oceną zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego (zestawienia danych)	144
Tabela 49. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987</i>)	151
Tabela 50. Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3-6 miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015</i>)	154
Tabela 51. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z BSC podczas 3-6-miesięcznego okresu leczenia: analiza wrażliwości (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015</i>)	159
Tabela 52. Skuteczność kliniczna: SNM (<i>Peters 2007</i>)	163
Tabela 53. Bezpieczeństwo (<i>Peters 2007</i>)	165
Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dane ciągłe): cystektomia (<i>Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022</i>)	167
Tabela 55. Skuteczność kliniczna (dane dychotomiczne): cystektomia (<i>Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022</i>)	169
Tabela 56. Powikłania pooperacyjne: cystektomia (<i>Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022</i>)	169
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)	184
Tabela 58. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB 2	185
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (<i>Mulholland 1990</i>)	187
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (<i>Parsons 1993</i>)	189
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ocena pacjenta dotycząca ogólnej poprawy (<i>Peters 2007*</i>)	192

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (<i>Sant 2003</i>)	194
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla głównego punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (<i>Parsons 1987</i>)	197
Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB dla punktu końcowego: ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (<i>Nickel 2015</i>)	199
Tabela 65. Ocena jakości badania według skali NICE	202
Tabela 66. Ocena badań: <i>Linn 1998, Kim 2014</i> oraz <i>Queissert 2022</i> w skali NICE	202
Tabela 67. Ocena badań: <i>Hanno 1997</i> oraz <i>Jepsen 1998</i> w skali NICE	202
Tabela 68. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]	203
Tabela 69. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	206
Tabela 70. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (<i>Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannantoni 2012, Santos 2018</i>)	207
Tabela 71. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (<i>Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022</i>)	209

25. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): PPS.....	105
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): SNM.....	106
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): cystektomia.....	107
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	171
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej „dobrej oceny” w ocenie badacza (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	171
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	172
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	172
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	173
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	173
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm ³ (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	174
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	174
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	175
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	175
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	176
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993).....	176
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987).....	177
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987).....	177
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987).....	178
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015).....	178
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi w skali GRA (Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987, Nickel 2015 [w przypadku badania Nickel 2015 dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria NIDDK wykorzystano ocenę nasilenia objawów w skali ICSI]).....	179
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie bólu (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015).....	179
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie parcia na mocz (Mulholland 1990, Parsons 1993, Parsons 1987, Nickel 2015).....	180
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	180
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	181
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	181
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015).....	182



Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015</i>)	182
Wykres 28. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (<i>Mulholland 1990, Parsons 1993, Nickel 2015</i>)	183