

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

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

**Produkt leczniczy elmiron®
(polisiarczan pentozanu sodu)
w leczeniu śródmiaższowego
zapalenia pęcherza moczowego
z glomerulacjami lub zmianami
Hunnera
- analiza problemu decyzyjnego**

Kraków, grudzień 2024 r.

SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza Problemu Decyzyjnego – cel, kryteria, schemat PICOS	10
2. Śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) - opis problemu zdrowotnego	11
2.1. Definicja śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC).....	11
2.2. Etiologia i patogenezę	12
2.3. Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	12
2.3.1. Wywiad.....	13
2.3.2. Badania przedmiotowe.....	14
2.3.3. Dzienniczek mikcji.....	14
2.3.4. Badania laboratoryjne.....	14
2.3.5. Cystoskopia i biopsja pęcherza moczowego.....	15
2.3.6. Badania obrazowe.....	15
2.4. Przebieg naturalny i choroby współistniejące.....	16
2.5. Wpływ na jakość życia.....	17
2.6. Epidemiologia.....	20
2.6.1. Przegląd danych epidemiologicznych.....	20
2.6.2. Liczebność populacji docelowej.....	23
2.7. Społeczne i ekonomiczne obciążenie chorobą.....	23
2.8. Niezaspokojone potrzeby (unmet needs).....	24
2.9. Leczenie śródmieższowego zapalenia pęcherza.....	25
2.9.1. Zalecenie kliniczne polskie.....	25
2.9.2. Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	28
2.9.3. Podsumowanie wytycznych.....	29
2.10. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii w Polsce.....	30
2.10.1. Farmakoterapia.....	30
2.10.2. Cystoskopia i neuromodulacja.....	32
2.10.3. Postępowanie chirurgiczne: cystektomia, ileocystoplastyka.....	32
3. Opis interwencji.....	33
3.1. Podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego <i>elmiron</i> ®.....	33
3.1.1. Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.....	34
3.1.2. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania.....	35
3.1.3. Wpływ na ciążę, laktację oraz płodność.....	35
3.1.4. Przeciwwskazania.....	36
3.1.5. Interakcje.....	36
3.2. Status refundacyjny w Polsce.....	36
3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	36

4.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego – schemat PICOS	40
4.1.	(P) Wybór populacji docelowej	40
4.2.	(I) Interwencja	40
4.3.	(C) Wybór komparatorów (alternatywnych technologii medycznych)	40
4.4.	(O) Wybór efektów zdrowotnych (punkty końcowe)	42
4.5.	(S) Badania - rodzaj i jakość dowodów	43
4.6.	Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego	43
5.	Zakres analiz tworzących raport HTA	45
5.1.	Analiza kliniczna	45
5.2.	Analiza ekonomiczna	45
5.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	47
6.	Załączniki	48
6.1.	Dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii: amitryptylina oraz hydroksyzyna	48
6.1.1.	Amitryptylina	48
6.1.2.	Hydroksyzyna	50
6.2.	Opis kwestionariuszy ICSI oraz ICPI	53
6.3.	Opis projektu programu lekowego	56
7.	Spis tabel	59
8.	Spis rysunków	60
9.	Piśmiennictwo	61

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 e-mail: kontakt@inar.pl www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	19 grudnia 2024 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

	• Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
	• Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
	• Koncepcja analizy • Opracowanie dokumentu
	• Koncepcja analizy • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Norameda UAB.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

3-DVD	Dziennik mikcji prowadzony przez trzy kolejne dni (ang. 3-day voiding diary)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
Art.	Artykuł (jednostka redaktorska aktów prawnych)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. American Urological Association)
AWMSG	Walijska agencja oceny technologii medycznych (ang. All Wales Medicines Strategy Group)
bd	Brak danych
BDI-II	Skala depresji Becka (ang. Beck depression inventory)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
BPH	Lagodny rozrost prostaty (ang. Benign Prostate Hyperplasia)
BPS	Zespół bolesnego pęcherza moczowego (ang. bladder pain syndrome)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CES-D	Skala do badania nasilenia depresji w populacji ogólnej (ang. Center for epidemiological studies of depression)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSQ	Kwestionariusz strategii radzenia sobie z bólem (ang. coping strategies questionnaire)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. European Association of Urology)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
EQ-SD-SL	Kwestionariusz oceny jakości życia
ESSIC	Europejskie towarzystwo do badań nad zespołem bolesnego pęcherza/śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (ang. European Society for the Study of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FSDS	Skala dyskomfortu seksualnego u kobiet (ang. Female Sexual Distress Scale)
FSFI	Skala funkcjonowania seksualnego kobiet (ang. female sexual functioning index)
GUPI	Indeks bólu układu moczowo-płciowego (ang. Genitourinary Pain Index)
HADS-A/D	Skala Lęku i Depresyjności (ang. hospital anxiety and depression scale)
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych (ang. Haute Autorité de Santé)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. interstitial cystitis)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical classification of diseases and related health problems),
ICD-9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych (ang. International classification system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures)
ICLS	Objawy podobne do IC (ang. IC-like symptoms)
ICPI	IC Problem Index (wskaźnik nasilenia problemów związanych ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego)
ICSI	IC Symptom Index (wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	Kobiety
Lit	Litera
LY	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
M	Mężczyźni
MCS	Skala psychiczna (ang. <i>mental composite scale</i>)
ml	Millilitr
N, n	Liczba pacjentów/badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>Nurses' Health Study</i> (badanie ryzyka wystąpienia poważnych chorób w grupie pielęgniarek)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Dostojności Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIDDK	Amerkański Instytut Cukrzycy oraz Chorób Przewodu Pokarmowego i Chorób Nerek (ang. <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>)
OLS	wskaźnik objawów autorstwa O'Leary-Sant (<i>The O'Leary-Sant (OLS) Symptom Index</i>)
PBAC	Australijska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PCS	Skala katastrofizacji bólu (ang. <i>pain catastrophizing scale</i>)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</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>)
pkt	Punkt
PPS	polisiarczan pentozanu sodu
PSS	Skala odczuwanego stresu (ang. <i>perceived stress scale</i>)
PSUSA	Okresowe aktualizacje raportów o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update report single assessments</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RICE	Badanie obserwacyjne <i>RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study</i>
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWD	Dane pochodzące z warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>)
SBU	Szwedzka agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SF-12	Kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>12-Item Short Form Health Survey</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
Tys.	Tysiące, tysięcy
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States</i>)
wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz tworzących raport oceny technologii medycznej (HTA, ang. *Health Technology Assessment*), załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **elmiron®** (polisialczan pentozanu sodu; PPS) w leczeniu śródmięszkowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnery u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w następującym schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- (P) populacja, w której dana interwencja będzie stosowana;
- (I) wnioskowana interwencja, tj. polisialczan pentozanu sodu (skrót PPS; nazwa handlowa **elmiron®**);
- (C) proponowane komparatory, tj. technologie medyczne alternatywne wobec wnioskowanej interwencji;
- (O) parametry oceny, które posłużą ocenie wnioskowanej interwencji;
- (S) rodzaj uwzględnionych badań, dostarczających dowodów naukowych o skuteczności i bezpieczeństwie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy **Noramada UAB**.

Metodyka

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano Wytycznych AOTMiT [2] oraz obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację – tj. Wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych ze śródmięszkowym zapaleniem pęcherza moczowego (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnery.

Przeprowadzony został przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących PPS oraz przegląd interwencji stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego **elmiron®**.

Problem zdrowotny

Śródmięszkowe zapalenie pęcherza moczowego (IC), określa jednostkę chorobową wchodzącą w skład zespołu bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*), o specyficznych uszkodzeniach ściany pęcherza moczowego stwierdzonych w badaniu cystoskopowym i badaniu histologicznym (glomerulacje lub zmiany Hunnery; inna nazwa zmian Hunnery spotykana w literaturze to „wrzody Hunnery”). Zespół bolesnego pęcherza moczowego definiuje się jako występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz (nokturia), i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn.

IC jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet. Objawy IC wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, witalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci z IC cechują się również niższą produktywnością pracy, co przypisuje się objawom choroby.

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie IC. Celem terapii jest redukcja nasilenia i częstości objawów oraz zminimalizowanie negatywnego wpływu IC na jakość życia pacjentów. 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 – leczenie chirurgiczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych stosowanie PPS skutkowało znaczną redukcją 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 placebo. Produkt leczniczy **elmiron®**

jest jedyną farmakoterapią doustną, która posiada zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC. Stosowanie PPS jest zalecane do stosowania w leczeniu chorych na IC w Polsce i w innych krajach europejskich.

Do farmakoterapii doustnej zaliczane są również leki stosowane jedynie jako leczenie objawowe a nie leczenie ukierunkowane na przyczynę IC, tj. leki przeciwdepresyjne, uspokajające oraz antyhistaminowe, m.in. amitryptylina oraz hydroksyzyna. Zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC, a ich skuteczność w leczeniu chorych na IC nie została jednoznacznie wykazana (badania jednoramienne z małą liczbą pacjentów oraz brak różnic w skuteczności w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach klinicznych). Amitryptylina oraz hydroksyzyna nie są refundowane w Polsce w jakimkolwiek wskazaniu.

Wytyczne zastosowania PPS w leczeniu IC

Według wytycznych polskich oraz zagranicznych (w tym europejskich oraz innych międzynarodowych) postępowaniem I linii jest poradnictwo dotyczące choroby – terapia behawioralna i trening pęcherza moczowego oraz modyfikacje żywieniowe. W przypadku, gdy leczenie podjęte w ramach I linii nie przyniosło poprawy, należy zastosować leczenie II linii, opartej przede wszystkim na farmakoterapii doustnej w postaci PPS. Dalsze linie leczenia obejmują możliwość zastosowania leków przeciwdepresyjnych (np. duloksetyna), leków przeciwbólowych (np. gabapentyna albo pregabalina; należy stosować leki zgodnie z drabiną analgetyczną, w tym opioidy), leków uspokajających (np. amitryptylina, hydroksyzyna), postępowanie zabiegowe (np. koagulacja owrzodzenia Hunnera, neuromodulacja) i wlewki dopęcherzowe, a następnie postępowanie chirurgiczne (cystektomia, ileocystoplastyka).

Zdecydowana większość rekomendacji zagranicznych zaleca stosowanie PPS. W dziesięciu wytycznych rekomendowane jest rozważenie PPS jako opcji terapeutycznej w ramach farmakoterapii doustnej. Według jednej rekomendacji (ACOG 2016) stosowanie PPS nie jest zalecane w BPS. W jednej rekomendacji nie wymieniono PPS (rekomendacja hiszpańska z 2013 roku). Obie wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji produktu leczniczego **elmiron®**.

Rekomendacje finansowania PPS w leczeniu IC

Polskie rekomendacje dotyczące IC były pozytywne lub warunkowe. W stanowiskach i rekomendacjach wskazano, że produkt leczniczy **elmiron®** wypełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz jest skuteczny u części chorych. W najnowszej rekomendacji z 2021 roku, Prezes AOTMiT wskazał na zasadność refundacji przy jednoczesnym wprowadzeniu odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.

Zagraniczne rekomendacje pozytywne wskazywały na brak alternatywnej skutecznej opcji terapeutycznej w danym wskazaniu oraz na skuteczność polisiiarczanu pentozanu sodu wykazaną w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednocześnie zwracano uwagę na potrzebę ustalenia takiego kosztu polisiiarczanu pentozanu sodu, aby zapewnić akceptowalne wyniki analiz ekonomicznych. W rekomendacji hiszpańskiej podano, że skuteczność opcji terapeutycznych (w tym PPS i strategii inwazyjnych) w leczeniu IC, jest ograniczona i charakteryzuje się niepewnością, stwierdzając jednocześnie, że PPS może stanowić opcję leczenia objawowego przed strategiami inwazyjnymi. W rekomendacji irlandzkiej nie rekomendowano finansowania PPS we wnioskowanej cenie.

Aktualnie produkt leczniczy **elmiron®** jest refundowany w 11 krajach europejskich, w szczególności w Austrii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Liechtensteinie, Niemczech, Norwegii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Węgrzech.

Liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do stosowania produktu leczniczego **elmiron®**

Oszacowania przeprowadzono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 10 polskich ekspertów klinicznych leczących chorych na IC oraz BPS. Szacuje się, że liczba chorych na IC w Polsce kształtuje się na poziomie około 1000 pacjentów. Do stosowania produktu leczniczego **elmiron®** w ramach wnioskowanego programu lekowego kwalifikować może się 1000 pacjentów.

Wybór komparatora (alternatywna technologia medyczna)

Produkt leczniczy **elmiron®** został zarejestrowany w Europie do leczenia IC w 2017 roku. Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są również amitryptylina oraz hydroksyzyna. Jednak zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC i nie są obecnie refundowane w Polsce w jakimkolwiek wskazaniu. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC miałoby charakter zastosowania pozarejestrowanego (*off-label*). Amitryptylina oraz hydroksyzyna cechują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa co często prowadzi do przerwania terapii z powodu nieakceptowanych objawów niepożądanych.

Produkt leczniczy **elmiron®** jest jedyną farmakoterapią doustną zalecaną w Polsce, posiadającą zarejestrowane wskazanie do stosowania w leczeniu IC. Wobec powyższego jako komparator przyjęto brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu

chorego (w ramach wizyt placówek opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej.

Produkt leczniczy *elmiron*[®] jest zalecaną formą farmakoterapii, przy jednoczesnym wnioskowanym wskazaniu obejmującym pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy. Wobec powyższego zasadne jest rozważenie sytuacji, w której produkt leczniczy *elmiron*[®] mógłby zastąpić leczenie inwazyjne, zalecane jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze terapie (farmakoterapie) nie przyniosły zakładanego efektu. Spośród możliwych do zastosowania terapii inwazyjnych zdecydowano o wybraniu zabiegów cystektomii i neuromodulacji nerwów krzyżowych, które w największym stopniu pozwalają na osiągnięcie trwałego efektu redukcji objawów IC.

Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego (PICOS)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie kliniczne)	Dorośli chorzy na śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnery, 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.
Interwencja	Polisialczan pentozanu sodu (PPS) stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę.
Komparator	- Brak interwencji aktywnej, tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>, BSC). - Terapie inwazyjne: cystektomia i neuromodulacja nerwów krzyżowych.
Wyniki zdrowotne	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisialczanu pentozanu sodu.
Typ badań	Bez zawężeń. Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).

1. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – CEL, KRYTERIA, SCHEMAT PICOS

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz tworzących raport oceny technologii medycznej (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego elmiron® (PPS, polisiiarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nazywanych dalej Wytycznymi AOTMiT), w następującym schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) [2]:

- (P) populacja, w której dana interwencja będzie stosowana;
- (I) wnioskowana interwencja, tj. polisiiarczan pentozanu sodu (nazwa handlowa elmiron®);
- (C) komparatory, tj. technologie medyczne alternatywne wobec wnioskowanej interwencji;
- (O) parametry oceny / wyniki, które posłużą ocenie wnioskowanej interwencji;
- (S) rodzaj uwzględnionych badań, dostarczających dowodów naukowych o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji i komparatora.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano również obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację – tj. *Wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (nazywanych dalej Wymaganiami minimalnymi) [3].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono następujące przeglądy:

- przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z IC;
- przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących PPS;
- przegląd interwencji stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z IC.

2. ŚRÓDMIAŻSZOWE ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO (IC) - OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Definicja *śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC)*

Jako *śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC)* uznaje się zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS, ang. *bladder pain syndrome*) z rozpozną glomerulacją lub zmianami Hunnera (inna nazwa spotykana w literaturze to „wrzody Hunnera”) [120].

Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat występowało wiele zmian w obszarze nazewnictwa i definicji zespołu bolesnego pęcherza moczowego. Z początku zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) nosił nazwę *śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC)* co służyło opisowi jednostki chorobowej powiązanej z procesem zapalnym w pęcherzu. Dokładniejsze poznanie etiopatogenezy choroby skutkowało wprowadzeniem terminu „zespół bolesnego pęcherza moczowego” (BPS), natomiast termin „*śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego*” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym (cystoskopia) i badaniu histologicznym [10, 14, 120].

Gdy w oparciu o informacje przedstawione w danej publikacji możliwe było określenie, że jednostką chorobą jest IC, takiej nazwy użyto w niniejszym dokumencie. Natomiast gdy - w oparciu o informacje przedstawione w danej publikacji - nie było możliwe jednoznaczne rozróżnienie na IC oraz BPS używano nazwy łącznej obejmując IC oraz BPS, tj. używano nazwy IC/BPS.

Zgodnie z polskimi zaleceniami ekspertów, zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS), definiuje się jako występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn [10].

Powyższa definicja jest zgodna z definicją przyjętą w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2024 roku (EAU 2024 [11]). Wytyczne EUA 2024 nie określają minimalnego czasu trwania objawów [11]. Według polskich zaleceń *Gołębek 2019* minimalny czas występowania objawów przed postawieniem diagnozy IC/BPS nie powinien być krótszy niż 6 tygodni, opierając się w tym aspekcie na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego AUA 2022 [10, 12].

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza w Polsce*, jako najdokładniejszą definicję przedstawiono definicję zaproponowaną przez Europejskie Towarzystwo Badań Nad Śródmiaższowym Zapaleniem Pęcherza Moczowego (ESSIC) 2008: „*Zespół bolesnego pęcherza moczowego / śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego (ZBP/IC lub BPS/IC) to obecność przewlekłego (>6 miesięcy) bólu, ucisku lub dyskomfortu miednicy, odczuwanego jako mający związek z pęcherzem moczowym, z co najmniej jednym towarzyszącym objawem związanym z dolnymi drogami moczowymi, takim jak uporczywe parcie na moc lub częstomocz. Inne choroby mogące być przyczyną objawów muszą zostać wykluczone.*” [120, 122]

W przebiegu IC występują zmiany Hunnera lub glomerulacje. Jako zmiany Hunnera określa się obszar zaczerwienionej śluzówki pęcherza moczowego, w którym struktura naczyń kapilarnych jest nieprawidłowa, a naczynia krwionośne zbiegają się centralnie w kierunku występującej w środku zmiany blizny i mogą być pokryte przez skrzepy fibrynowe. Wystąpienie zmiany Hunnera jest powiązane z występowaniem bardziej nasilonych objawów klinicznych i mniejszą pojemnością pęcherza moczowego. Aby wykryć zmiany Hunnera wymagane jest przeprowadzenie cystoskopii. Identyfikacja zmiany Hunnera pomaga w ustaleniu odpowiedniej terapii chorego

[10, 120]. Aby stwierdzić obecność glomerulacji (obszary krwawienia) wymagane jest przeprowadzenie cystoskopii z hydrodystensją. Glomerulacje są uznane za pozytywny objaw śródmięśniowego zapalenia pęcherza [10].

Więcej informacji o obrazie klinicznym i rozpoznaniu przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza IC/BPS nie jest do końca poznana. Jednocześnie istnieje obecnie kilka powszechnie akceptowanych teorii wyjaśniających powstawanie IC/BPS, do których zaliczamy [10]:

- **Dysfunkcja nabłonka urotelialnego**
Nabłonek urotelialny pęcherza moczowego pokryty jest warstwą glikozaminoglikanów, pełniącą funkcję ochronną, zapobiegając przyleganiu drobnoustrojów i wchłaniania składników moczu do ściany pęcherza moczowego. Procesy chorobowe dotyczące podścieliska urotelium lub też uszkodzenie glikozaminoglikanów uznane są za pierwotną przyczynę występowania IC/BPS.
- **Zapalenie neurogenne i aktywacja mastocytów**
U pacjentów z IC/BPS badania histologiczne ściany pęcherza moczowego wskazały na wysoki poziom koncentracji immunoglobulin i markerów procesu zapalnego, w tym komórek tucznych (mastocytów); wykazały również zwiększoną ilość limfocytów w okolicach aferentnych zakończeń nerwowych. Mastocyty zawierają silne mediatory stanu zapalnego (histamina, leukotrieny, serotonina i liczne cytokiny), które po uwolnieniu mogą prowadzić do występowania zmian morfologicznych (obrzęk, włóknienie i neoangiogeneza) w blaszce właściwej błony śluzowej pęcherza moczowego oraz objawów klinicznych (ból, częstomocz).
- **Zaburzenia mikrokrażenia**
Wykazano, że u pacjentów z IC występuje wzrost ekspresji naczyniowego czynnika wzrostu i apoptozy komórek endotelialnych w ścianie pęcherza moczowego. Wzmocniona i rozregulowana angiogeneza może skutkować występowaniem krwawienia z błony śluzowej pęcherza moczowego po jego hydrodystensji.
- **Nadaktywność neuronalna**
U pacjentów z IC, w pęcherzach stwierdzono zwiększoną ekspresję receptora waniloidowego oraz zwiększone uwalnianie czynnika wzrostu nerwów, adenozyno-5-trifosforanu i prostaglandyn. Nadekspresja czynnika wzrostu nerwów prowadzi do neuronalnej hyperinerwacji, nadaktywności nerwów i dysfunkcji pęcherza moczowego.
- **Substancje egzogenne**
Spożywanie pewnych produktów może prowadzić do wywołania lub nasilenia objawów IC/BPS. Przewlekłe nadużywanie ketaminy powoduje zapalenie pęcherza moczowego, któremu towarzyszy immunologiczna nadwrażliwość. Z kolei alkalizacja moczu przy użyciu cytrynianu zmniejsza symptomy IC/BPS.
- **Zakażenie**
Jednoznaczny związek IC z zakażeniem wirusowym lub bakteryjnym nie został potwierdzony. Stwierdzono, że u kobiet z nawracającymi zakażeniami układu moczowego występuje zwiększona apoptoza komórek nabłonka przejściowego oraz koncentracja mastocytów, przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia E-kadheryny, co może skutkować objawami nadwrażliwości.

2.3. Obraz kliniczny i rozpoznanie

IC/BPS można zdefiniować jako występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu, uczucia ucisku lub dyskomfortu odczuwanego w okolicy pęcherza moczowego, przy czym występuje co najmniej jeden z objawów

z dolnych dróg moczowych, takich jak: ból nasilający się podczas napełniania się pęcherza moczowego oraz dzienny lub nocny częstomocz, i jednocześnie nie stwierdza się infekcji ani innych możliwych do zidentyfikowania przyczyn. Zaleca się, aby za minimalny czas występowania objawów przed postawieniem diagnozy IC/BPS uznać okres nie krótszy niż 6 tygodni [10]; alternatywna definicja obejmuje kryterium bólu utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy [120].

W ramach rozpoznania w procesie diagnostycznym należy wykluczyć inne schorzenia lub nieprawidłowości miejscowe, które mogą powodować występowanie objawów podobnych do typowych dla IC/BPS. W celu wykrycia chorób, mogących powodować ból w miednicy mniejszej, kluczowe są zatem: dokładny wywiad, przeprowadzenie badań przedmiotowych, a także wykonanie badań laboratoryjnych. Poniższy opis rozpoznania opracowano w oparciu o polskie zalecenia ekspertów [10].

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiężowym zapaleniem pęcherza w Polsce*, przedstawiono zbliżone kryteria w procesie diagnostycznym [120].

W związku z trudnościami w rozpoznaniu IC, pomiędzy wystąpieniem objawów IC i rozpoznaniem, skutkującym wdrożeniem leczenia, upływa się średnio od 3 do 10 lat. Szybkie rozpoznania (w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów) mają miejsce sporadycznie [120].

2.3.1. Wywiad

Dokładny wywiad jest podstawą procesu diagnostycznego. Zadaniem wywiadu jest dostarczenie kluczowych informacji, do których zalicza się: ocenę charakterystyki bólu, identyfikację czynników wywołujących i/lub nasilających ból (w tym dietetycznych), występowanie objawów z dolnych dróg moczowych (parcie na pęcherz; częste oddawanie moczu; nokturia, czyli oddawanie moczu w porze nocnej więcej niż jeden raz) oraz objawów związanych z narządami miednicy mniejszej. [10]

Opis bólu powinien zawierać podanie jego lokalizacji (okolica nadłonowa), rodzaju (ból, ucisk, dyskomfort, np. u części pacjentów występuje jedynie dyskomfort lub uczucie ucisku, bez wystąpienia bólu), stopnia nasilenia bólu (w skali od 0 do 10) oraz czynników nasilających ból (ból nasilający się wraz z wypełnianiem się pęcherza moczowego, ustępujący po mikcji i nasilany przez niektóre pokarmy i płyny). [10]

W ocenie nasilenia objawów można stosować dedykowane kwestionariusze: ICSI (ang. *Interstitial Cystitis Symptom Index* [118, 144]) oraz ICPI (ang. *Interstitial cystitis problem index* [118, 144]). Opisy kwestionariuszy ICSI oraz ICPI przedstawiono w załączniku (rozdział 6.2, str. 53.)

Wywiad powinien rozpatrywać przebyte choroby i operacje oraz stosowane leki (w tym ketaminę, ze względu na możliwe wystąpienie zapalenia pęcherza po długotrwałym stosowaniu ketaminy). Należy zwrócić szczególną uwagę na przebyte zabiegi operacyjne w obrębie miednicy mniejszej, zakażenia układu moczowego, radioterapię narządów miednicy mniejszej oraz choroby autoimmunologiczne. Wywiad dotyczący czynności narządów miednicy mniejszej należy przeprowadzać w sposób usystematyzowany i koniecznie należy uwzględnić wynikające z choroby konsekwencje poznawcze, behawioralne, seksualne i emocjonalne. [10]

W rozpoznaniu powinien zostać uwzględniony podtyp: urologiczny, ginekologiczny, gastroenterologiczny, neurologiczny, seksuologiczny lub mięśni dna miednicy. Należy również uwzględnić fenotyp według klasyfikacji UPOINT: urologiczny, psychologiczny, związany z konkretnym narządem, infekcyjny, neurologiczny, tkliwych mięśni, seksuologiczny (zobacz Tabela 1).

Tabela 1. Fenotypy bólu miednicy według klasyfikacji UPOINT.

Fenotyp	Badania
Urologiczny	Zaleć prowadzenie dzienniczka, wykonać uroflowmetrię, USG, cystoskopię.
Psychologiczny	Zapytaj, czy bólowi towarzyszy lęk, czy chory cierpi na depresję oraz o negatywne doświadczenia seksualne.
Związany z konkretnym narządem	Zapytaj o problemy ginekologiczne oraz seksuologiczne, o objawy ze strony układu pokarmowego, z okolicy odbytu i odbytnicy. Wykonaj badanie ginekologiczne i per rectum.
Infekcyjny	Wykonaj wymaz z cewki moczowej oraz posiew nasienia, wymaz z pochwy, posiewy stolca.
Neurologiczny	Zapytaj o objawy ze strony układu nerwowego (utrata lub zaburzenia czucia). Wykonaj badanie neurologiczne i oceń zaburzenia narządów zmysłu, odruchy rdzeniowe i czynność mięśni.
Tkliwych mięśni	Przeprowadź badanie palpacyjne mięśni dna miednicy, mięśni brzucha i pośladkowych.
Seksuologiczny	Zapytaj o erekcję, wytrysk i występowanie bólu/dyskomfortu po orgazmie.

Tabela w oparciu o polskie zalecenia ekspertów [10].

W sytuacji, gdy przeprowadzony wywiad sugeruje obecność schorzeń dolnych dróg moczowych, ginekologicznych, odbytu lub innych chorób o znanej etiologii, postępowanie diagnostyczne powinno być przeprowadzone w oparciu o rekomendacje odpowiednie dla podejrzewanych schorzeń.

2.3.2. Badania przedmiotowe

Na badanie przedmiotowe powinny składać się:

- Szczegółowe badanie fizykalne brzucha, miednicy, narządów płciowych; u mężczyzn należy przeprowadzić również badanie gruczołu krokowego; należy zwrócić uwagę na lokalizację miejsc tkliwych.
- Badanie układu mięśniowo-szkieletowego.
- Badanie neurologiczne.
- Badanie przezpochwowe lub przezodbytnicze badanie mięśni dna miednicy; badania te należy przeprowadzić pod kątem bolesności oraz w celu ustalenia ewentualnych miejsc wyzwalających ból. [10]

2.3.3. Dzienniczek mikcji

Zaleca się, aby chory prowadził dzienniczek mikcji przez 3 kolejne dni. Dzienniczek pozwala na obiektywną analizę wybranych objawów z dolnych dróg moczowych. Prowadzenie dzienniczka jest zalecane, gdyż chorzy na IC cechują się zazwyczaj mniejszą objętością i większą częstością mikcji w porównaniu do osób bezobjawowych. [10]

2.3.4. Badania laboratoryjne

Zaleca się przeprowadzenie następujących badań laboratoryjnych:

- U wszystkich chorych należy wykonać test paskowy lub badanie ogólne moczu, a także posiew moczu; badania te pozwolą wykluczyć ewentualną obecność zakażenia układu moczowego.
- W przypadku stwierdzenia sterylnego ropomoczu należy wykonać posiewy w kierunku grzybicy oraz rozważyć posiewy w kierunku ureaplazmy i chlamydii u kobiet.
- U chorych z dużym ryzykiem nowotworu układu moczowego zaleca się wykonanie badania cytologii osadu moczu. [10]

2.3.5. Cystoskopia i biopsja pęcherza moczowego

Badanie cystoskopowe z hydrodystensją jest wymagane do rozpoznania IC. Badanie to pozwala też wykluczyć miejscowe patologie pęcherza moczowego i cewki moczowej. Badanie cystoskopowe z hydrodystensją pozwala na zaklasyfikowanie IC/BPS według klasyfikacji ESSIC (Tabela 2) [10]. Według klasyfikacji ESSIC jako śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) uznaje się patologie od 2X do 3C włącznie. Rozpoznanie IC odpowiada kod N30.1 według klasyfikacji ICD-10 [10, 120] oraz kod GC00.3 według klasyfikacji ICD-11 [145].

Tabela 2. IC/BPS: Klasyfikacja ESSIC w oparciu o zmiany stwierdzone w cystoskopii z hydrodystensją i biopsji ściany pęcherza moczowego

		Cystoskopia z hydrodystensją			
		Nie wykonywano	Obraz prawidłowy	Glomerulacje *	Zmiany Hunnera ^b
Biopsja ściany pęcherza moczowego	Nie wykonywano	XX	1X	2X	3X
	Obraz prawidłowy	XA	1A	2A	3A
	Obraz niejednoznaczny	XB	1B	2B	3B
	Obraz nieprawidłowy ^c	XC	1C	2C	3C

Tabela w oparciu o polskie zalecenia ekspertów [10] oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [11].

Skrót: ESSIC - Europejskie towarzystwo do badań nad zespołem bolesnego pęcherza/śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (European Society for the Study of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis).

* Glomerulacje w stopniu 2 - 3. (stopień 2. – duże obszary krwawienia podśluzówkowego, stopień 3. – rozlane miejsca krwawienia na błonie śluzowej pęcherza moczowego).

^b Ewentualna obecność glomerulacji.

^c W badaniu histopatologicznym wykryto nacieki zapalne i/lub stwierdzono mastocytozę mięśnia wypieracza, i/lub ziarninowanie, i/lub zwłóknienie śródpełczkowe.

Cystoskopia w większości przypadków BPS jest prawidłowa. Jednak u części pacjentów stwierdza się zmianę Hunnera. Obecność zmiany Hunnera skutkuje większym nasileniem objawów klinicznych IC oraz wiąże się z mniejszą pojemnością pęcherza moczowego. [10]

Hydrodystensja przeprowadzona w trakcie cystoskopii pozwala wykryć glomerulacje. Należy zaznaczyć, że obecność glomerulacji jest pozytywnym objawem IC [10].

W zakresie biopsji pęcherza moczowego zaleca się przeprowadzenie trzech biopsji: każdej ze ścian bocznych oraz trzonu pęcherza moczowego. Należy również wykonać biopsję każdej nieprawidłowej zmiany stwierdzonej podczas cystoskopii. Możliwość postawienia diagnozy IC/BPS wiąże się z obecnością tkanki granulacyjnej, nacieków zapalnych, mastocytozy mięśnia wypieracza lub zwłóknienia śródpełczkowego. Jednak, pomimo że wymienione powyżej zmiany histologiczne nie są wystarczające dla postawienia diagnozy IC/BPS, to jednak ich obecność jest pomocna przy rozpoznaniu, szczególnie dla IC (ze zmianą Hunnera) oraz dla BPS bez obecności zmiany Hunnera. Wyniki biopsji mogą również pozwolić wykluczyć ewentualne nieprawidłowości nie związane z IC (*carcinoma in situ*; gruczak zapalenie pęcherza moczowego). [10]

2.3.6. Badania obrazowe

Badania obrazowe należy przeprowadzić jedynie w sytuacji, gdy zgłaszane objawy mogą wskazywać na istnienie innych chorób. Postępowanie diagnostyczne z wykorzystaniem badań obrazowych powinno być przeprowadzone w oparciu o rekomendacje odpowiednie dla podejrzewanych schorzeń.

2.4. Przebieg naturalny i choroby współistniejące

Postawienie diagnozy IC/BPS ma miejsce najczęściej w czwartej dekadzie życia lub później. Postawienie diagnozy może być jednak opóźnione, co wynika z dwóch czynników: wymogu wysokiego stopnia czujności lekarza oraz różnych wieloaspektowych kryteriów rozpoznania [10]. Szacuje się, że w związku z trudnościami w rozpoznaniu IC, pomiędzy wystąpieniem objawów IC i rozpoznaniem, upływa się średnio od 3 do 10 lat. Rozpoznanie postawione względnie szybko (w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia objawów) dotyczy sporadycznych przypadków [120].

W przebiegu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego dochodzi do progresji choroby, co nie zawsze ma miejsce u pacjentów z BPS bez obecności IC. Generalnie przebieg BPS bez obecności zmian występujących w IC, charakteryzuje się remisjami, bez stałego postępu, bez występowania nieodwracalnego uszkodzenia ściany pęcherza moczowego. Przebieg IC cechuje się postępującym w czasie uszkodzeniem ściany pęcherza moczowego, prowadzącym do nieodwracalnych zmian (powstania małego, marskiego pęcherza). Progresywny charakter IC sprawia, że skuteczna terapia jest bardzo ważna [120].

Wśród pacjentek zgłaszających się z IC/BPS, u maksymalnie około 1/3 pacjentek miało miejsce zakażenie układu moczowego potwierdzone dodatnimi posiewami, jednak posiewy kontrolne dały wyniki ujemne [10].

Występowanie postaci wieloobjawowej może nie mieć miejsca na początkowym etapie choroby. Na początku choroby występować może tylko jeden objaw (dysuria, częstomocz lub ból). Przebieg choroby może wiązać się również z okresowymi nasileniami objawów, przy czym okres nasilenia może trwać do kilku godzin do kilku tygodni [10].

Historia części pacjentek z IC/BPS wskazuje na przebycie operacji w obrębie miednicy mniejszej (np. laparoskopii lub histerektomii), lub na występowanie bólu mięśnia dźwigacza odbytu. Powyższe może sugerować, że urazy lub udział czynników miejscowych mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju IC/BPS. Jednak nie można wykluczyć sytuacji, w której przeprowadzone operacje mogły wynikać z postawionej wcześniej błędnej diagnozy choroby. W związku z powyższym nie można stwierdzić jednoznacznie czy zabiegi chirurgiczne przyczyniają się do rozwoju IC/BPS [10].

W przypadku mężczyzn objawy dotyczą zazwyczaj układu moczowego, podczas gdy u kobiet często objawy dotyczą układu moczowo-płciowego. Powyższe może wyjaśniać, dlaczego u mężczyzn w wywiadzie rzadziej występują zabiegi operacyjne [10].

U chorych na IC/BPS często występują inne schorzenia: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, przewlekłe zmęczenie, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, przewlekły ból głowy, endometrioza i wulwodynia. Współwystępowanie IC/BPS oraz innych chorób może wskazywać na zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu ogólnoustrojowym u części pacjentów z IC/BPS [10, 13].

Ważny obszar chorób współistniejących zajmują zaburzenia natury psychicznej, np. depresja lub niepokój. U niektórych chorych zaburzenia te mogą być następstwem IC/BPS, podczas gdy u innych mogą stanowić pierwotne schorzenia [10].

Chorzy na IC/BPS powinni zostać poddani terapii, której podstawowym zadaniem jest poprawa jakości życia chorego. W ramach terapii powinno zostać ustalone realistyczne oczekiwania pacjenta w zakresie efektów leczenia [10]. Do czasu uzyskania kontroli objawów pacjent powinien regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne w ośrodku specjalistycznym. Następnie, jeśli będzie to konieczne, wizyty kontrolne mogą się odbywać w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Przewidywany czas trwania monitorowania (lub terapii) nie jest łatwy do ustalenia, gdyż zależy od stopnia zadowolenia indywidualnego pacjenta z kontroli objawów [13].

2.5. Wpływ na jakość życia

Szczegółowe dane dotyczące wpływu na jakość życia

Literatura dostarcza dużą liczbę informacji o negatywnym wpływie IC/BPS na jakość życia. W wyszczególnieniu wskazań, kierowano się informacjami z przytoczonych publikacji; gdy było to możliwe przedstawiono dane dla IC, natomiast gdy nie było możliwe rozróżnienie na IC oraz BPS przedstawiono dane łączne, tj. dla IC/BPS.

W publikacji *Clemens 2007* [16] wyszczególniono objawy związane z IC/BPS poprzez użycie kwestionariusza zawierającego 3 pytania dotyczące bólu pęcherza, 3 pytania dotyczące częstości oddawania moczu, 3 pytania dotyczące silnej potrzeby oddawania moczu i 2 pytania dotyczące nokturii. W licznej grupie chorych na IC/BPS, wynoszącej 5 506 pacjentów, odnotowano: częste oddawania moczu u 32,58% pacjentów; pilną potrzebę oddania moczu u 11,86%; nokturie u 28,45% oraz ból pęcherza u 2,71%.

W pracy *Clemens 2008* [17] wśród 111 kobiet chorych na IC/BPS stwierdzono wyższą częstość występowania depresji w porównaniu do 175 osób z grupy kontrolnej (tj. u kobiet bez IC/BPS). Zaburzenia stanu psychicznego zostały zidentyfikowane u 23% kobiet chorych na IC/BPS, w porównaniu do 3% w grupie kontrolnej. U 5% kobiet chorych na IC/BPS zdiagnozowano „dużą depresję” (ang. „major depression”) podczas gdy u 11% kobiet występowały objawy depresji, natomiast w grupie kontrolnej odsetki te wyniosły odpowiednio 1% i 2%. Ataki paniki wystąpiły u 14% kobiet z IC/BPS oraz u 1% w grupie kontrolnej [17].

Autorzy publikacji *Nickel 2009* [18] przytoczyli informacje z pracy *Kozioł 1993*, w której opisano wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 374 pacjentach z IC, wskazujące, iż 66% chorych nie było w stanie cieszyć się zwykłymi czynnościami codziennymi, 63% chorych twierdziło, że odczuwało nadmierne zmęczenie, natomiast 49% chorych zgłosiło bezsenność lub nadmierną senność w ciągu dnia.

W pracy *Berry 2009* [19] stwierdzono, że u kobiet z IC/BPS jakość życia jest niższa niż u kobiet z endometriozą, wulwodynią lub nadreaktywnym pęcherzem. Wśród 195 pacjentek z IC/BPS najniższe średnie wyniki jakości życia według kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 zaobserwowano w przypadku funkcjonowania społecznego (wynik 36,9), dolegliwości bólowych (39,4) oraz ograniczenia w pełnieniu ról z powodu stanu fizycznego (40,3).

W publikacji *Peters 2007* [23] stwierdzono, że 39,8% kobiet chorych na IC odczuwało ból podczas stosunku płciowego w okresie dojrzewania, w porównaniu do 21,2% w grupie kontrolnej ($p=0,001$, tj. różnica była istotna statystycznie). Jednocześnie, 67,2% chorych na IC kobiet cierpiało na ból miednicy, w porównaniu do 18% w grupie kontrolnej ($p<0,001$). Strach przed odczuwaniem bólu podczas stosunku płciowego raportowało 108 spośród 215 (50%) chorych na IC kobiet, w grupie kontrolnej było to 111 spośród 823 kobiet (13%) ($p<0,001$). Dyspareunia (ból podczas stosunku seksualnego) była zgłaszana częściej w grupie kobiet chorych na IC (u 75% chorych), niż w grupie kontrolnej (30%; $p<0,001$).

W pracy *Peters 2007* [23] wskazano również, że przed rozpoznaniem choroby 86% kobiet określało swoje pożądanie seksualne jako umiarkowane lub wysokie w porównaniu z 78% osób z grupy kontrolnej ($p=0,016$). Po diagnozie IC popęd seksualny kobiet określany w kategorii umiarkowany-wysoki spadł z 86% do 40% ($p<0,001$). Badane poproszono o sklasyfikowanie częstotliwości orgazmów jako: bardzo często/często (75% do 100% stosunków), często (50% do 75%), czasami (25% do 50%), nigdy lub „nie pamiętam”. Przed diagnozą IC częstość orgazmów określana jako „bardzo często/często” była podobna w obu grupach (63% vs 61% w grupie kontrolnej). Po diagnozie IC liczba kobiet zgłaszających orgazm „bardzo często/często” wyniosła 44% ($p<0,001$). Przeprowadzono również analizę związaną z występującymi u kobiet dysfunkcjami seksualnymi z wykorzystaniem kwestionariusza FSDS (ang. *Female Sexual Distress Scale*). Ustalono, że wśród chorych na IC średnie wartości wyniosły 18,5, w porównaniu z wartością 8,3 w grupie kontrolnej ($p<0,001$), przy czym należy zaznaczyć, że wynik 15 lub więcej oznacza problemy związane z seksualnością.

W publikacji *Tincello 2005* [24] przedstawiono wyniki ankiety zbierającej informacje o dolegliwościach występujących u chorych na IC. Zgłaszano następujące objawy: częste mikcje (92%), nagła potrzeba oddania moczu (84%), nokturia (87%), ból (63%), dyspareunia (45%), częste mikcje po stosunku seksualnym (41%), skurcze pęcherza (54%) i ból cewki moczowej (63%). W czasie przeprowadzania ankiety mediana częstości mikcji wyniosła 10 (zakres: 2–70), natomiast mediana nokturii wyniosła 3 (0–20). Jednocześnie pacjenci zgłaszali, że w najgorszym momencie choroby mediana zgłaszanej częstości mikcji i nokturii wynosiła, odpowiednio 20 (1–92) i 8 (0–48). Wyżej wymienione objawy miały wpływ na jakość życia chorych. W celu oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz, który zawierał trzy skale Likerta umożliwiające określenie stopnia depresji, wpływ na życie codzienne oraz wpływ na życie seksualne. Na pytanie „Jaki poziom przygnębienia odczuwasz ze względu na IC?": 34,6% chorych odpowiedziało „mały", 28,8% odpowiedziało „umiarkowane przygnębienie", 15,2% odpowiedziało „duże przygnębienie", 3,0% odpowiedziało „samobójczy", natomiast 11,8% odpowiedziało „brak przygnębienia". Na pytanie „Jak bardzo twoim zdaniem objawy choroby wpływają na twoje codzienne życie?": 8,0% chorych odpowiedziało „mało", 18,1% odpowiedziało „sporadycznie", 51,9% odpowiedziało „znacznie", 15,4% odpowiedziało „całkowicie", natomiast 1,1% pacjentów odpowiedziało „bez wpływu". Na pytanie „Czy IC wpływa na twoje relacje seksualne?": 11,0% chorych odpowiedziało „powoduje sporadyczne problemy", 9,9% odpowiedziało „powoduje trochę problemów", 30,4% odpowiedziało „powoduje znaczny problem", 19,0% odpowiedziało „powoduje problemy niemożliwe do zniesienia", natomiast 6,3% chorych odpowiedziało „nie powoduje problemów".

W przeglądzie systematycznym *Bogart 2006* [26] analizowano częstość objawów związanych z IC. Ból został zgłoszony u 63–92% pacjentów, nagła potrzeba oddania moczu u 84–98%, częste mikcje u 80–92%, nokturie u 61–89%, dyspareunie u 45–57%, nietrzymanie moczu u 26%.

W pracy *Cunningham 2023* [27] oceniono jakość życia u pacjentów z IC/BPS z wykorzystaniem indeksu bólu układu moczowo-płciowego (GUPI, ang. *Genitourinary Pain Index*) oraz kwestionariusza SF-12. Wyniki porównano z rocznym okresem obserwacji. U 308 chorych na IC/PBS średnia wartość objawów związanych z bólem według GUPI wyniosła 12,5; w ocenie objawów ze strony układu moczowego wyniosła 4,1; w ocenie jakości życia wyniosła 4,8. Natomiast po rocznym okresie obserwacji u 183 pacjentów wartości te wzrosły i wyniosły, odpowiednio 14,0, 4,8 oraz 5,4; zmiany były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Autorzy pracy wskazali, że grupa pacjentów z IC/BPS uzyskała znacząco gorsze wyniki we wszystkich wyjściowych podkategoriach GUPI, co sugeruje, że IC powoduje znacznie poważniejsze dolegliwości niż inne schorzenia bólowe w obszarze miednicy.

W publikacji *Wang 2021* [28] u chorych na IC/BPS oceniono jakość życia oraz czynniki wpływające na jakość życia. Trzema najczęstszymi objawami IC/BPS, które wystąpiły u 109 chorych, były ból (45%), częstość mikcji (28%) i nagłe parcie na pęcherz (17%). Wskazano, że spożycie kofeiny oraz zaparcia są istotnie skorelowane z obniżeniem jakości życia.

W badaniu *Suskind 2013* [29] wzięło udział 276 kobiet z czego 70% chorowało wyłącznie na IC/BPS, natomiast u 30% chorych IC/BPS występowało wraz z innymi dolegliwościami miednicy (nadreaktywny pęcherz, endometrioza, wulwodynia). Objawy IC/BPS oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza ICSI (ang. *Interstitial Cystitis Symptom Index*): średnia wartość wyniosła 11,27. Autorzy pracy stwierdzili, że u pacjentów z IC/BPS obecność fibromialgii, zespołu chronicznego zmęczenia i zespołu jelita drażliwego ma istotny związek z jakością życia.

W publikacji *Ginkel 2024* [30] oceniono między innymi jakość życia oraz objawy towarzyszące chorobie u 193 pacjentów z IC/BPS. Głównymi raportowanymi objawami były: ból (92%), częste mikcje (78%), trudność w zasypianiu (76%) oraz nagłe potrzeby oddania moczu (73%). Jakość życia określono za pomocą kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego *O'Leary Sant* dla indeksu objawów (ICSI): średnia wartość wyniosła 12,9 (nagła potrzeba oddania moczu: 3,24; częstość: 3,37; nokturia: 3,24; ból pęcherza: 3,02), natomiast dla indeksu problemów (ICPI) średnia wartość wyniosła 8,9 (nagła potrzeba oddania moczu: 1,30; częstość: 2,40; nokturia: 2,44; ból pęcherza: 2,72). Chorzy zostali zapytani „Czy doświadczają problemów ze snem?": wartość

średnia odpowiedzi wyniosła 2,40, gdzie wartość 0 oznaczała „nie ma problemu”, natomiast wartość 5 oznaczała „duży problem”. Chorym zadano pytanie „Jaki wpływ ma IC/BPS na Twoje życie?": wartość średnia odpowiedzi wyniosła 3,54, gdzie wartość 0 oznaczała „bardzo mały wpływ”, natomiast wartość 5 oznaczała „duży wpływ”. Zapytano również „Jak doświadczasz IC/BPS w tym momencie?": średnia wartość odpowiedzi wyniosła 2,13, gdzie wartość 0 oznaczała „brak skargi”, a 4 „przytłoczony chorobą”. Na jakość życia pacjentów z IC/BPS wpływały różne czynniki, które zostały ocenione z użyciem kwestionariusza EQ-5D 5L: największym problemem dla pacjentów był ból (93%) i problemy z wykonywaniem zwykłych czynności (75%). Ponad połowa pacjentów zgłaszała uczucie niepokoju (53%) oraz negatywny wpływ na mobilność (54%). Natomiast 12% pacjentów zgłaszało problemy w obszarze „samoopieki” [30]. Ogólnie, wpływ IC/BPS na jakość życia nie różnił się między mężczyznami i kobietami. Jednakże, mężczyźni uzyskali znacząco wyższe wyniki w samoocenie stanu zdrowia (EQ VAS, średnia 66,2 vs 54,1; $p = 0,045$) i mieli istotnie mniej problemów z lękiem (25%) w porównaniu do kobiet (57%) ($p = 0,007$) [30].

W przeglądzie systematycznym *McKernan 2018* [31] przedstawiono dane z 34 prac dotyczących m.in. jakości życia, oceny funkcjonowania seksualnego kobiet, depresji oraz zaburzeń lękowych. Po przeanalizowaniu zgromadzonych danych, autorzy pracy postawili wniosek, że IC/BPS wywiera negatywny wpływ w obszarach psychologicznych, a wpływ ten jest bardzo poważny i powszechny w populacji chorych. Zaburzenia lękowe występowały u 14-52% chorych na IC/BPS. Zespół lęku napadowego zdiagnozowano u 26,9% chorych, co wskazało, że kobiety z IC/BPS są 4,1 razy bardziej na niego narażone w ciągu swojego życia niż kobiety z inną chorobą urologiczną [31]. Analizy ilościowe danych wskazały na skalę trudności psychospołecznych związanych z IC/BPS, które są większe od średniej we wszystkich wskaźnikach i mieszczą się w obszarach budzących obawy kliniczne w przypadku 7 spośród 10 wskaźników [31]:

- Skala do badania nasilenia depresji w populacji ogólnej CES-D (ang. *center for epidemiological studies of depression*); średnia wartość wyniosła 19,89, co odpowiada depresji przy wartościach granicznych na poziomie $>16,0$ dla depresji klinicznej oraz >19 w przypadku depresji klinicznej w bólu przewlekłym.
- Skala depresji Becka BDI-II (ang. *Beck depression inventory*); średnia wartość wyniosła 14,28, co odpowiada lekkiej depresji przy wartościach granicznych na poziomie >14 dla depresji lekkiej, >20 dla depresji umiarkowanej oraz >29 dla depresji ciężkiej.
- Szpitalna skala Lęku i Depresji HADS-D (ang. *hospital and depression scale*); średnia wartość wyniosła 5,65, przy wartości granicznej na poziomie >8 dla depresji ciężkiej.
- Szpitalna skala Lęku i Depresji HADS-A; średnia wartość wyniosła 8,15, gdzie wynik >8 oznacza 78% szans na występowanie uogólnionego zaburzenia lękowego.
- Skala odczuwanego stresu PSS (ang. *perceived stress scale*); średnia wartość wyniosła 18,61, gdzie wynik >16 oznacza poważny problem zdrowotny, natomiast wynik >20 oznaczałby bardzo poważny problem zdrowotny wymagający interwencji.
- Kwestionariusz strategii radzenia sobie z bólem CSQ-CAT (ang. *coping strategies questionnaire*); średnia wartość wyniosła 14,15, przy czym wynik >20 wskazywałby na duże obciążenie w postaci katastrofizacji.
- Skala katastrofizacji bólu PCS (ang. *pain catastrophizing scale*); średnia wartość wyniosła 22,07, gdzie wynik >30 oznaczałby klinicznie istotny poziom katastrofizacji.
- Ocena PCS w ramach kwestionariuszy SF-12 i SF-36; średnia wartość wyniosła 42,37, gdzie wartość <47 oznacza wynik poniżej średniego stanu zdrowia fizycznego populacji USA.
- Ocena MCS w ramach kwestionariuszy SF-12 i SF-36; średnia wartość wyniosła 40,80, przy czym uznaje się następujące rozgraniczenia: wartość <45 oznacza prawdopodobną depresję, <50 oznacza prawdopodobne zaburzenie lękowe, <36 oznacza poważne zaburzenia psychiczne.

- FSFI: średnia wartość wyniosła 16,37, przy czym wartość ≤ 26 oznacza ryzyko dysfunkcji w sferze seksualnej wymagających dalszej oceny.

Podsumowanie informacji o wpływie na jakość życia

U pacjentów z IC choroba w sposób wyraźny wpływa negatywnie na funkcjonowanie w społeczeństwie oraz istotnie obniża jakość życia [16, 17, 31]. IC wpływa na życie zawodowe, samopoczucie psychiczne, relacje osobiste i ogólny stan zdrowia oraz wykonywanie codziennych czynności [16, 19]. Istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych lub depresyjnych zarówno przed jak i po diagnozie. U chorych występują objawy lęku, uogólnionego stresu, depresji oraz myśli samobójczych. Chorzy mają skłonności do katastrofizacji (skupianie się na najgorszych możliwych scenariuszach), które pogarszają ich funkcjonowanie [31]. Chorzy na IC doświadczają zaburzeń w sferze seksualnej [22, 25]. Pacjentki z IC doświadczają dyspareunii, cierpienia związanego z występującymi dysfunkcjami seksualnymi, spadku pożądania i częstotliwości orgazmów [23].

U kobiet z IC, u których leczenie nie przynosi efektów, zaburzenia w sferze seksualności są głównym czynnikiem predykcyjnym obniżonej jakości życia [25]. Silny związek między objawami IC, funkcjonowaniem psychospołecznym oraz jakością życia wyraźnie wskazuje na kluczowe znaczenie optymalizacji leczenia objawów choroby. Skuteczne leczenie IC wyraźnie poprawia funkcjonowanie i jakość życia. Ponadto odpowiedź na terapię wiąże się z poprawą funkcji seksualnych i snu, przy jednoczesnej poprawie jakości życia [18, 22].

Powszechny i negatywny wpływ IC na jakość życia wskazuje, że skuteczna i bezpieczna terapia jest niezwykle ważna. Terapia pozwalająca na kontrolę choroby, zapewni redukcję objawów i pozwoli chorym powrócić do normalnego funkcjonowania.

2.6. Epidemiologia

2.6.1. Przegląd danych epidemiologicznych

Przegląd danych przeprowadzony w 2020 roku

W 2020 roku przeprowadzony został przegląd danych epidemiologicznych, którego metodykę oraz wyniki przedstawiono w analizie wpływu na budżet [119]. W ramach przeglądu nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych. Wyniki badań zagranicznych cechują się rozbieżnością, co wynika przede wszystkim ze zmian w definicji IC/BPS na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, różnicami w badanych populacjach oraz różnym stopniem rozpoznawalności schorzenia przez lekarzy (w tym urologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej).

Polskie dane epidemiologiczne odnaleziono w *Stanowisku Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron® (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*. W Stanowisku przytoczono opinię konsultanta krajowego w dziedzinie urologii, wskazującego, że liczba leczonych wahać się może w przedziale od około 300 do 1 000 chorych [8]. Przyjmując populację Polski na poziomie 38 411,1 tys. mieszkańców (populacja z 2018 roku, odpowiadającego dacie publikacji Stanowiska [32]), współczynnik leczonych może zatem wahać się od 0,78 do 2,6 na 100 tys. mieszkańców.

W *Rekomendacji nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron® (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny*, podano informację, że liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniany produkt leczniczy w ramach importu docelowego we wskazaniu śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego wyniosła 8, a szacunkowy koszt leku wyniósł około 123 200 zł brutto [7].

W Stanowisku Rady Przejrzystości podano informację, że zapadalność na IC/BPS szacuje się na 1,2/100 tys., w Rekomendacji Prezesa dodano informację, że częstość występowania PBS/IC wynosi 52–500/100 tys. kobiet oraz 8–41/100 tys. mężczyzn (nie podano źródeł danych, jednak najprawdopodobniej nie są to dane polskie) [7, 8].

Jak zaznaczyli autorzy zaleceń zespołu polskich ekspertów nie jest łatwo oszacować rozpowszechnienia IC/BPS [120]. Powyższe wątpliwości wynikają przede wszystkim z faktu historycznych zmian definicji IC/BPS [10]. W *Interdyscyplinarnym konsensusie odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmięzgowym zapaleniem pęcherza w Polsce* przedstawiono oszacowanie w oparciu o opublikowane zagraniczne badania epidemiologiczne. Oszacowania wskazują, że w Polsce liczba rozpoznanych pacjentów z IC może wynosić 742 pacjentów [120].

Według piśmiennictwa zagranicznego, najwyższa potwierdzona chorobowość na IC/BPS raportowana jest w Stanach Zjednoczonych Ameryki – od 52 do 530 / 100 tys.; w pozostałych regionach świata chorobowość kształtuje się na poziomie od 1,2 do 340 / 100 tys. [36, 40, 41, 45, 46, 52, 56, 64].

W literaturze stosunek chorych kobiet do mężczyzn również cechuje się względnie dużym rozrzutem, wynosząc od 3:1 do 10:1 [10, 36, 40, 45, 46, 56]. Spośród chorych leczonych w ośrodkach specjalistycznych, chorzy na IC/BPS stanowili od 2,8% do 5,4% pacjentów [54, 55]. Duża część literatury przedstawia wyniki badań ankietowych skupiających się na objawach wskazujących na obecność IC/BPS. Objawy pozwalające zdiagnozować IC/BPS mogą występować nawet u 12 600 / 100 tys. mieszkańców [16, 37, 38, 39, 43, 48, 49, 50, 51, 58, 59, 60, 61].

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

Badanie cystoskopowe jest wskazane do przeprowadzenia rozpoznania IC oraz wykluczenia miejscowych patologii pęcherza moczowego i cewki moczowej, jednak nie jest bezwzględnie wymagane do postawienia diagnozy [10, 116, 117]. Zagraniczne dane literaturowe wskazują na zróżnicowaną częstość przeprowadzania cystoskopii – w zależności od kraju – od 42,6% w Japonii do 85,6% w Hiszpanii; przy czym cystoskopia pod znieczuleniem ogólnym jest przeprowadzana u od 24,8% (Japonia) do 63% (Holandia) [36, 45, 54, 55].

Przeprowadzenie cystoskopii (z hydrodystensją) pozwala stwierdzić obecność zmian Hunnera lub glomerulacji. Według zagranicznych danych epidemiologicznych, zmiany Hunnera występują u od 10% do 57% chorych [42, 53, 54, 57, 63, 68]. Zalecenia zespołu polskich ekspertów wskazują, że cystoskopia u około 5–10% chorych może wykazać obecność zmiany Hunnera [10]. Glomerulacja występuje u niemal połowy pacjentów (48,4–49,2%) [53, 54].

Występowanie nawracającego lub przewlekłego bólu jest jednym z kryteriów pozwalających postawić diagnozę IC/BPS, nie jest jednak kryterium koniecznym do spełnienia. W piśmiennictwie często określany jest odsetek pacjentów, u których występuje ból, jednak stopień nasilenia bólu nie jest powszechnie oceniany. Jedynie w publikacji opisującej charakterystykę kobiet chorych na IC/BPS w Hiszpanii podano informację, że u 75,9% chorych ból/dyskomfort miał charakter umiarkowany, ciężki lub ekstremalny (ocena została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L) [54].

Spośród zdiagnozowanych przypadków IC/BPS nagłe parcie na pęcherz występuje u od 33,3% do 58,6% chorych, natomiast częste oddawanie moczu dotyczy od 61,9% do 94% chorych [36, 45, 46, 54, 57].

W literaturze nie odnaleziono danych o odsetku pacjentów, u których jednocześnie spełnione byłyby wszystkie kryteria kwalifikacji do stosowania produktu leczniczego elmiron®: obecność glomerulacji albo zmian Hunnera, ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, występowanie nagłego parcia na mocz i częste oddawanie moczu. W publikacji Song 2009 podano informację o współistnieniu aż trzech symptomów: u 60,9% kobiet spełniających

kryteria rozpoznania IC/BPS występował ból pęcherza, nagle parcie oraz częste oddawanie moczu [59]. W dwóch publikacjach podano informacje o współwystępowaniu dwóch symptomów:

- *Link 2008*: częste oddawanie moczu i parcie: 54,9% [51];
- *Lifford 2009*: pilna potrzeba lub ból przy pełnym pęcherzu: okazjonalnie 37,2%, zazwyczaj 37,1%, zawsze 16,0% (łącznie 90,3%) [50].

Należy również zauważyć, że nie stwierdza się jednoznacznie, aby istniały istotne różnice w symptomach choroby pomiędzy pacjentami ze zmianami Hunnera i pacjentami bez zmian Hunnera [63, 68]. Wobec powyższego jest możliwe przyjęcie określonych danych epidemiologicznych z populacji chorych na IC/BPS dla populacji chorych ze zmianami Hunnera.

Dane epidemiologiczne i opinie eksperta przytoczone w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT w 2021 roku

W Analizie Weryfikacyjnej z 2021 roku, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadziła ocenę materiałów wnioskodawcy odnośnie do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *elmiron*[®] w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)” [130].

W Analizie Weryfikacyjnej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym według kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego według danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018 – 2020: liczebność w latach 2018-2020 wyniosła odpowiednio: 1 806, 1 968 oraz 1 627. Dane NFZ nie pozwoliły stwierdzić u ilu spośród zdiagnozowanych pacjentów występowały glomerulacje lub zmiany Hunnera, więc liczba chorych z IC byłaby znacznie mniejsza od wielkości z danych NFZ.

W Analizie Weryfikacyjnej przedstawiono opinię eksperta. Dr Cezary Torz – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie urologii – wskazał na brak danych epidemiologicznych szacujących obecną liczbę chorych na IC/BPS w Polsce. Wskazał, że szacuje się, iż liczba pacjentów to 55–500/100 tys. oraz „ok. 1% dorosłych kobiet (ok. 100–150 tys.) gdzie stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 10:1”. Jednocześnie w Analizie Weryfikacyjnej stwierdzono, że „dane przedstawione przez Konsultanta Wojewódzkiego oraz dane NFZ nie pozwoliły na określenie liczebności populacji, która spełniałaby kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego” [130].

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań przeprowadzonych przez wnioskodawcę, poprosili ekspertów o opinie. Na podstawie opinii eksperckiej oszacowano, że liczba pacjentów, która mógłby stosować wnioskowaną technologię waha się w przedziale od 88 tys. do 132 tys. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, dr hab. n. med. A. Antoniewicza: „globalna liczba leczonych w Polsce mieścić się może w przedziale od około 300 do 1000”. W opinii konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii, dr P. Maciukiewicza „chorobowość/zapadalność stanowi ok. 30% populacji kobiet.”

W Analizie Weryfikacyjnej nie podano jakichkolwiek szczegółów dotyczących szacunków, więc szacunki mogą dotyczyć ogólnej populacji chorych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego, nie precyzując liczby chorych z glomerulacjami lub zmianami Hunnera.

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera jako choroba rzadka

Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej jako chorobę rzadką uznaje się chorobę występującą nie częściej niż u 5 osób na 10 000 [121]. W Polsce choroby rzadkie dotyczą zatem wskazań o rozpowszechnieniu nie większym niż 19 tys. chorych. Liczba zdiagnozowanych chorych na IC wskazuje, że jest to choroba rzadka.

Dla określenia najrzadszych chorób, używane jest określenie „choroby ultrarządkie”, którą definiuje się, jako chorobę występującą nie częściej niż u 1 osoby na 50 000 [149, 150, 151, 152]. W Polsce chorobą ultrarazadką są więc choroby występujące u maksymalnie około 800 osób. Szacunkowa liczba 1,2 tysiąca zdiagnozowanych chorych z IC w Polsce [147] jest zatem tylko nieznacznie większa od maksymalnej liczebności z definicji choroby

ultrazadkowej (800 chorych). Należy jednocześnie zaznaczyć, że liczebność populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, wynosząca [147], spełnia definicję choroby ultrazadkowej.

2.6.2. Liczebność populacji docelowej

W związku z brakiem polskich danych epidemiologicznych w literaturze zdecydowano o przeprowadzeniu badania ankietowego wśród [147] polskich ekspertów klinicznych leczących chorych na BPS oraz IC. Szczegółowe informacje o badaniu ankietowym przedstawiono w analizie wpływu na budżet [147].

Szacuje się, że liczba chorych na IC w Polsce kształtuje się na poziomie [147] pacjentów, przy czym z odpowiedzi ekspertów kształtuje się zakres [147] chorych [147].

Do stosowania produktu leczniczego *elmiron*® w ramach wnioskowanego programu lekowego kwalifikować może się maksymalnie [147] pacjentów, przy zakresie od [147] pacjentów [147].

2.7. Społeczne i ekonomiczne obciążenie chorobą

Znaczący negatywny wpływ IC na jakość życia (opisany w rozdziale 2.5) przekłada się na negatywne aspekty związane z aktywnością zawodową. Badanie RICE (*RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Study*) wskazało, że niemal połowa kobiet chorych na IC/BPS nie pracuje. Co ważne, 13% kobiet z badania RICE i ponad jedna trzecia wszystkich kobiet z kohorty klinicznej (pacjentki rekrutowane z przychodni specjalistycznych w USA) zgłosiła, że problemy z pęcherzem lub ból miednicy uniemożliwiały im pracę lub uniemożliwiały pracę w pełnym wymiarze godzin [69].

Objawy IC/BPS są przyczyną absencji w pracy. Upośledzenie aktywności zawodowej jest przyczyną braku wzrostu wynagrodzeń, awansów, jak również może być powodem zwolnienia z pracy. Powyższe kwestie stanowią poważny czynnik obniżenia statusu finansowego chorych na IC/BPS. Obniżenie produktywności, liczne nieobecności w pracy oraz utrata pracy generują koszty z perspektywy całego społeczeństwa [70, 120].

W publikacji *Hakimi 2017* oceniono obciążenie występowaniem bólu pęcherza w pięciu krajach europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania). Dane zebrano za pomocą ankiety wśród pacjentów z rozpoznaniem bólu pęcherza (n = 274) i grupy kontrolnej (porównawczej) bez bólu pęcherza (n = 548) [70]. Pacjenci z rozpoznaniem bólu pęcherza niekoniecznie spełniali definicję IC/BPS. Wśród ankietowanych chorych 64% pacjentów zgłosiło umiarkowany lub silny ból pęcherza, natomiast 62% pacjentów zgłosiło ból powodujący oddawanie moczu z częstotliwością co najmniej raz dziennie. Należy zwrócić również uwagę na względnie wysoki odsetek mężczyzn w populacji z rozpoznaniem bólu pęcherza (33%). W związku z faktem, że populacja w pracy *Hakimi 2017* objęła również pacjentów ze schorzeniami mniej poważnymi niż IC/BPS, prawdziwe obciążenie IC/BPS jest zatem najprawdopodobniej większe niż przedstawiają to wyniki pracy *Hakimi 2017* opisane poniżej [70].

Ankietowani podali informacje o korzystaniu z zasobów opieki zdrowotnej bez względu na przyczynę, z uwzględnieniem podstawowej opieki zdrowotnej, wizyt u urologów, opieki w nagłych wypadkach (*emergency care*) oraz hospitalizacji. Ankieta obejmowała również pytania o status zatrudnienia oraz wydajność pracy i upośledzenie aktywności w ciągu ostatnich 7 dni [70].

Analiza ankiet wykazała, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z bólem pęcherza znacznie częściej korzystali z zasobów opieki zdrowotnej we wszystkich kategoriach. Najwyższe różnice między grupami zaobserwowano w liczbie wizyt urologa (6-krotnie częstsze), wizyt w pogotowiu ratunkowym (3-krotnie częstsze) i hospitalizacji (3-krotnie częstsze) [70].

Status zatrudnienia był podobny wśród pacjentów z bólem pęcherza i osobami z grupy kontrolnej, jednak w grupie chorych zaobserwowano istotny negatywny wpływ na produktywność – ogólne upośledzenie aktywności zawodowej było prawie 2-krotnie wyższe wśród pacjentów z bólem pęcherza [70].

Dostępne są również analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. W badaniach porównano zużycie zasobów oraz koszty u pacjentów z IC/BPS i grupą kontrolną [71, 72, 73]. Wyniki tych badań wskazały, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty są około 2 do 3-krotnie wyższe wśród pacjentów z IC/BPS w porównaniu z grupą kontrolną. Należy również zauważyć, że w pracy *Tung 2017* wskazano, iż pacjenci z IC z obecnością zmian Hunnera generowali 1,5 do 2-krotnie wyższe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i kosztów w porównaniu z pacjentami z IC/BPS bez zmian Hunnera [71].

2.8. Niezaspokojone potrzeby (*unmet needs*)

W opublikowanym w 2021 roku stanowisku Rady Przejrzystości przy AOTMiT wskazano, że produkt leczniczy *elmiron*[®] wypełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną i jednocześnie jest skuteczny u części chorych [124, 125]. Zapewnienie dostępu do leczenia produktem leczniczym *elmiron*[®] zapewniłoby zatem lukę w polskiej praktyce leczenia chorych na IC.

Również w opinii interdyscyplinarnego zespołu ekspertów klinicznych istnieje wiele kluczowych niezaspokojonych potrzeb pacjentów z IC w Polsce [120]. Specjaliści z zakresu urologii, leczenia bólu, medycyny rodzinnej oraz ginekologii operacyjnej wskazali na brak w Polsce systemowych rozwiązań dotyczących opieki chorych na IC. Eksperci wskazali, że leczenie przeciwbólowe oraz leczenie w ramach poradni leczenia bólu jest skuteczne w przypadku większości pacjentów z BPS. Jednak u chorych na IC efektywne leczenie jest trudne do wprowadzenia co wynika ze względnie długiego okresu do postawienia właściwej diagnozy i rozpoczęcia odpowiedniej terapii. W Polsce leczenie zabiegowe (np. cystoskopia i neuromodulacja) jest finansowane ze środków publicznych, jednak metody terapeutyczne mniej inwazyjne (m.in. farmakoterapia) nie są refundowane przez co możliwość wdrożenia odpowiedniej i skutecznej terapii zależy od możliwości finansowych osoby chorej. Eksperci wskazali, że zapewnienie dostępu do PPS, leku przebadanego w wiarygodnych badaniach klinicznych, stanowi najpilniejszą potrzebę dla polskich pacjentów z IC.

IC/BPS jest rzadką chorobą, w większości występującą kobiet. Choroba charakteryzuje się bólem miednicy związanym z napełnianiem pęcherza moczowego, częstym oddawaniem moczu, nagłym parciem na pęcherz moczowy oraz oddawaniem moczu w nocy (nokturia) [10, 11, 120]. Objawy IC/BPS wywierają istotny wpływ na jakość życia pacjentów w zakresie sprawności fizycznej, vitalności, funkcji społecznych i bólu. Pacjenci z IC/BPS cechują się również niższą produktywnością pracy, co przypisuje się objawom choroby [17, 18, 19, 22, 23].

Obecny stan medycyny nie pozwala na całkowite wyleczenie IC. Celem terapii jest złagodzenie nasilenia objawów i w konsekwencji – maksymalna redukcja negatywnego wpływu objawów na jakość życia pacjentów [10, 11].

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 – leczenie chirurgiczne [10, 11].

Produkt leczniczy *elmiron*[®] został zarejestrowany w Europie do leczenia IC. W badaniach klinicznych PPS wykazał znaczną redukcję objawów związanych z IC/BPS (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 placebo [21].

Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia można zaliczyć leki przeciwdepresyjne, uspokajające oraz antyhistaminowe, m.in. amitryptylinę oraz hydroksyzynę. 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 pozarejestrowanego (*off-label*) [4, 111, 112, 113, 114]. Dodatkowo, amitryptylina i hydroksyzyna nie znajdują się obecnie w wykazie leków refundowanych.

Polscy eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce aktualnie brak jest jakiegokolwiek usystematyzowanej opieki nad pacjentami z 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 nie być odpowiednia. Dodatkowo, aktualnie w Polsce terapie dla chorych na IC nie są refundowane za wyjątkiem leczenia zabiegowego (hydrodystensja i elektrokoagulacja), co sprawia, że pacjent ponosiłby koszty terapii, co nie zawsze może mieć miejsce ze względu na status finansowy. Według ekspertów, zapewnienie 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 u chorych na IC [120].

2.9. Leczenie śródmięszowego zapalenia pęcherza

2.9.1. Zalecenie kliniczne polskie

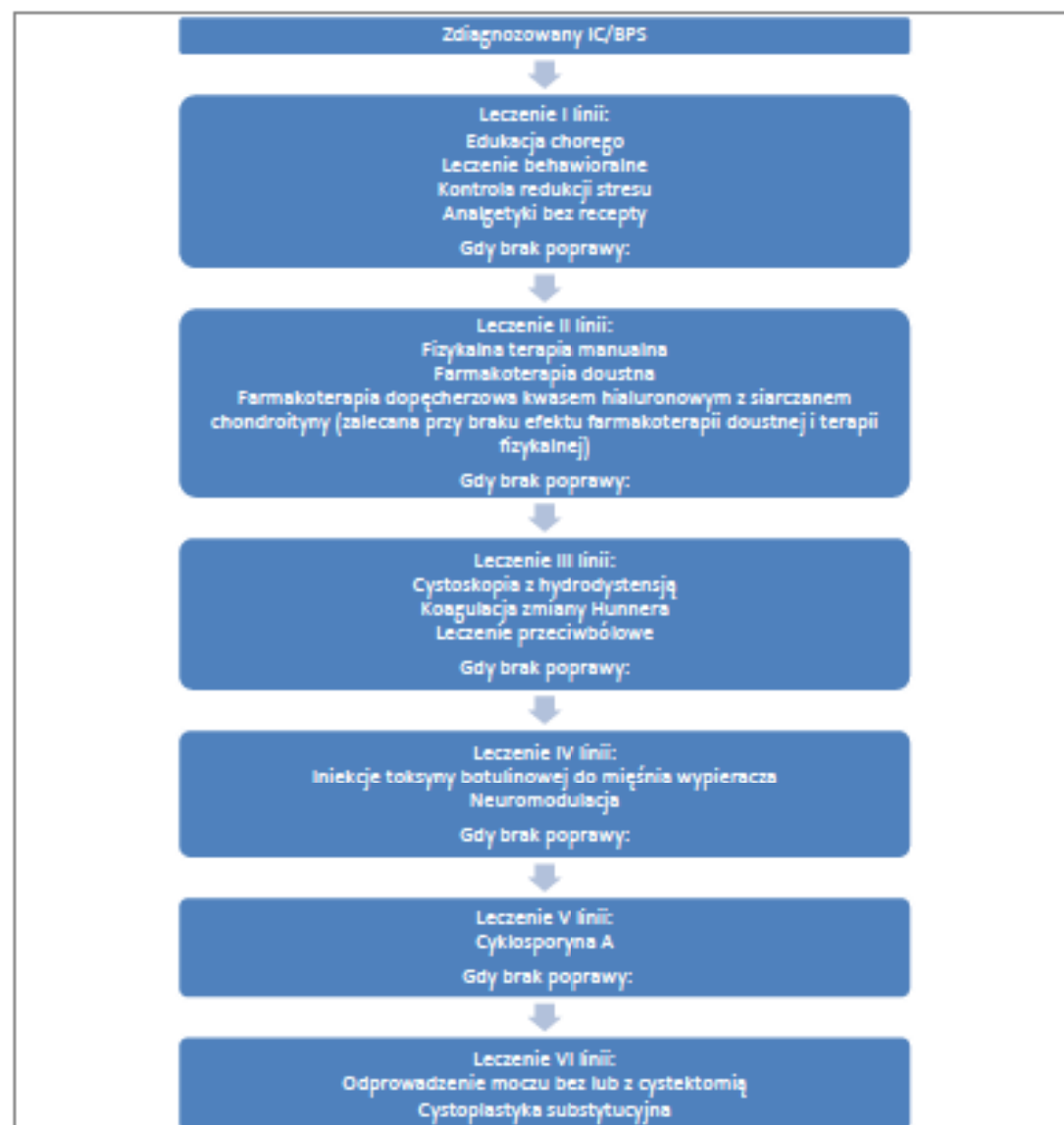
Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego / śródmięszowego zapalenia pęcherza [10]

Terapia powinna być nakierowana na poprawę jakości życia chorego. W pierwszych etapach terapia chorych na IC/BPS powinna uwzględniać postępowanie zachowawcze i mało inwazyjne. W sytuacji braku efektów lub poprawy jakości życia pacjenta zalecane jest rozważenie leczenia inwazyjnego.

Obecnie uznane terapie obejmują: terapię behawioralną, modyfikację stylu życia, zalecenia dietetyczne, farmakoterapię, terapię dopęcherzową, leczenie zabiegowe, leczenie operacyjne (nadpęcherzowe odprowadzenie moczu bez lub z cystektomią oraz cystoplastykę; leczenie operacyjne dotyczy najbardziej opornych przypadków choroby).

Rysunek 1 przedstawia algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z IC/BPS.

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z IC/BPS



Rysunek opracowany na podstawie zaleceń polskich ekspertów Gólfęk 2019 [10].

Na pierwszą linię leczenia powinny składać się:

- edukacja pacjenta, dotycząca prawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego oraz poznania czynników, wywołujących lub nasilających ból pęcherza moczowego;
- wytyczne dietetyczne, zalecające, aby unikać pokarmów i napojów podrażniających pęcherz moczowy (kawa, ostre przyprawy, energetyki) oraz spożywać większą ilość płynów (w celu zmniejszenia stężenia substancji w moczu);
- ogrzewanie pęcherza moczowego i kroczu;
- ćwiczenia relaksujące mięśnie dna miednicy oraz trening pęcherza moczowego;
- kontrola lub redukcja stresu;
- stosowanie leków przeciwbólowych niewymagających recepty (zalecane w przypadkach bólu pęcherza lub miednicy).

Należy zaznaczyć, że leki przeciwbólowe mogą być stosowane na każdym etapie choroby. Ból w IC/BPS ma charakter bólu trzewnego (a nie somatycznego), wobec czego charakteryzuje się słabą reakcją na typowe leczenie analgetyczne. W zakresie krótko działających opioidów – mogą być one wskazane w przypadku okresowych zaostrzeń choroby. Przyjmowanie długo działających opioidów powinno mieć miejsce po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii. Leczenie powinno uwzględnić stosowanie w pierwszej kolejności słabych opioidów (tramadol, kodeina), natomiast w dalszej kolejności silnych (morfina, oxycodon, fentanyl).

W przypadku, gdy leczenie podjęte w ramach I linii nie przyniosło poprawy, należy zastosować leczenie II linii, na którą powinny się składać:

- fizykalna terapia manualna, której zadaniem jest wyeliminowanie miejsc wywołujących ból w obrębie jamy brzusznej i miednicy mięśniowych, rozluźnienie przykurczów mięśniowych oraz uwolnienie bolesnych blizn i innych ograniczeń tkanki łącznej;
- farmakoterapia doustna, opierająca się na polisiarczanie pentożanu sodu (PPS), amitryptylinie, lub hydroksyzynie;
- farmakoterapia dopęcherzowa (dopęcherzowe podanie leku przez cewnik); zaleca się, aby farmakoterapię dopęcherzową stosować w sytuacji braku poprawy w trakcie terapii zachowawczych i farmakoterapii doustnej; zaleca się, aby stosować dimetylosulfotlenek (nieдоступny w Polsce), kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, preparaty zawierające połączenie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny oraz wlewki heparyny.

Na III linię leczenia składają się:

- cystoskopia z hydrodystensją (w znieczuleniu);
- w sytuacji stwierdzenia w cystoskopii zmiany Hunnera należy ją skoagulować (co może skutkować całkowitym lub prawie całkowitym ustąpieniem objawów IC/BPS, utrzymującym się przez ponad rok od przeprowadzenia cystoskopii); przeprowadzenie hydrodystensji u pacjentów bez zmiany Hunnera jest postępowaniem diagnostycznym (obecność glomerulacji) oraz terapeutycznym;
- leczenie przeciwbólowe.

W ramach IV linii leczenia zaleca się:

- iniekcje toksyny botulinowej do mięśnia wypieracza;
- neuromodulację, z wykorzystaniem neurostymulatora implantowanego podskórnie.

W ramach V linii leczenia zaleca się podawanie cyklosporyny A; terapia ta powinna być stosowana jedynie u chorych, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły poprawy.

Ostatnią opcją terapeutyczną stosuje się zabiegi operacyjne:

- odprowadzenie moczu bez lub z cystektomią;
- cystoplastyka substytucyjna.

Zabiegi operacyjne są zabiegami okaleczającymi, wobec czego powinny być przeprowadzone jedynie u chorych bardzo opornych na poprzednie linie leczenia.

Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiężdżowym zapaleniem pęcherza w Polsce [120]

Celem leczenia przyczynowego zapalenia śródmiężdżowego pęcherza jest:

- odtworzenie uszkodzonej warstwy GAG urotelium;
- zahamowanie aktywacji neuronalnej w pęcherzu moczowym;

- kontrola nad miejscową reakcją zapalną, do której dochodzi na skutek aktywacji komórek tłuszczowych.

Leczenie chorego na IC jest najczęściej etapowe. Można wyodrębnić następujące etapy:

1. Postępowanie pierwszego wyboru: poradnictwo dotyczące choroby – terapia behawioralna i trening pęcherza moczowego oraz modyfikacje żywieniowe;
2. Postępowanie drugiego wyboru: farmakoterapia doustna – PPS (polisialczan pentozanu sodu), ewentualnie PPS w skojarzeniu z amitryptyliną i hydroksyzyną; możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych w leczeniu IC, jednak w opinii ekspertów stosowanie leków immunosupresyjnych nie jest rozpowszechnione w Polsce;
3. Postępowanie trzeciego wyboru: możliwość zastosowania duloksetyny lub gabapentyny, pregabaliny;
4. Postępowanie zabiegowe i wlewki dopęcherzowe: hydrodystensja terapeutyczna, koagulacja owrzodzenia Hunnera, neuromodulacja, toksyna botulinowa, wlewki dopęcherzowe chondroitynosialczanu z kwasem hialuronowym, wlewki z lidokainą z heparyn. Skuteczność wlewk dopęcherzowych nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach klinicznych. Dodatkowo, wlewki dopęcherzowe nie podlegają refundacji
5. Postępowanie chirurgiczne: cystektomia, ileocystoplastyka.

Monitorowanie leczenia powinno odbywać się raz na 3 miesiące. Jeśli podczas dwóch kolejnych wizyt zostałby stwierdzony brak poprawy lub pogorszenie symptomów choroby, powinno być zastosowane leczenie kolejnego stopnia.

Postępowanie pierwszego wyboru powinno być zarezerwowane tylko dla chorych z najłagodniejszym, początkowym stadiem IC. Początkowe etapy leczenia powinny obejmować leczenie doustne. Aktualnie w Polsce nie są dostępne leki doustne zarejestrowane we wskazaniu IC, co oznacza, że w ramach farmakoterapii doustnej leki stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi zgodnie z wytycznymi na zasadzie „soft label”.

2.9.2. Wytyczne kliniczne zagraniczne

Poniżej przedstawiono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2024 [11]).

Mocne rekomendacje¹:

- Terapia powinna być ukierunkowana na podtyp i fenotyp schorzenia.
- Techniki behawioralne, fizyczne i psychologiczne powinny być proponowane niezależnie od leczenia doustnego lub inwazyjnego.
- Podawanie PPS doustnie (poziom dowodów 1a).
- Podawanie amitryptyliny (poziom dowodów 1b).
- Nie zaleca się stosowania doustnych kortykosteroidów w leczeniu długotrwałym (poziom dowodów 3).
- Iniekcje toksyny botulinowej typu A z hydrodystensją (jeśli dopęcherzowe terapie nie przyniosły poprawy) (poziom dowodów 1b).
- Zabiegi operacyjne (zabieg ablacyjny i/lub rekonstrukcyjny) należy przeprowadzić wyłącznie w ostateczności; powinny być przeprowadzone tylko przez doświadczonych chirurgów posiadających wiedzę na temat BPS; powinny być przeprowadzone po wielodyscyplinarnej ocenie obejmującej leczenie bólu.

¹ Na podstawie poziomów dowodów według Oxford Centre for Evidence-based Medicine [153]. Zastosowane skróty:
1a: Przegląd systematyczny (z jednorodnością) RCT; 1b: Pojedyncze badanie typu RCT (z wąskim przedziałem ufności);
3a: Przegląd systematyczny (z jednorodnością) badań typu case-control; 3b: Pojedyncze badanie typu case-control.

- Propozycja przezcewkowej resekcji (koagulację lub laser) zmian pęcherza moczowego; dotyczy BPS typu 3C (poziom dowodów 3).

Słabe rekomendacje:

- Propozycja porad dietetycznych.
- Propozycja stosowania doustnego PPS w skojarzeniu z heparyną podawaną podskórną; dotyczy pacjentów słabo reagujących na monoterapię PPS.
- Propozycja podania dopęcherzowo kwasu hialuronowego lub siarczanu chondroityny, jako terapie stosowane przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Podanie dopęcherzowo lidokainy i wodorowęglanu sodu, jako terapie stosowane przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Propozycja podania dopęcherzowo heparyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami, jako terapie stosowane przed bardziej inwazyjnymi metodami.
- Nie należy stosować rozszerzania pęcherza jako terapii BPS.
- Propozycja przeprowadzenia neuromodulacji jako terapia stosowana przed bardziej inwazyjnymi metodami.

Zalecenia z innych wytycznych zagranicznych przedstawiono w rozdziale 2.9.3 (str.29).

2.9.3. Podsumowanie wytycznych

Tabela 3 przedstawia podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczących leczenia IC/BPS. Przedstawiono zalecenia nie starsze niż 10 lat, tj. opublikowane po 2013 roku. Oprócz opisanych już wcześniej wytycznych polskich oraz europejskich (EUA 2022), przedstawiono inne rekomendacje zagraniczne. Zdecydowana większość rekomendacji zaleca stosowanie PPS. Łącznie w 10 wytycznych rekomendowane jest rozważenie PPS jako opcji terapeutycznej w ramach farmakoterapii doustnej. Według 1 rekomendacji (RCOG 2016) stosowanie PPS nie jest zalecane. W jednej rekomendacji (z 2015 roku i 2015) nie wymieniono PPS.

Tabela 3. Podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczące polisiarczanu pentozanu sodu.

Organizacja	Rekomendacja dotycząca stosowania PPS w ramach farmakoterapii doustnej	Komentarz
Zalecenia zespołu polskich ekspertów, 2019 r. [10]	Tak	PPS jest opcją farmakoterapii doustnej stosowanej w drugiej linii leczenia.
Interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów, 2020 r. [120]	Tak	PPS jako podstawowa farmakoterapia doustna tylko u chorych na IC, o średnim i silnym nasileniu objawów.
European Association of Urology (EAU) 2024 [11]	Tak	Mocna rekomendacja ("Strong recommendation"). PPS wskazano jako skuteczną terapię w BPS.
American Urological Association (AUA) 2022 [12]	Tak	Amitryptylina, cymetydyna, hydroksyzyna lub polisiarczan pentozanu mogą być podawane jako leki doustne (wymienione w kolejności alfabetycznej; nie sugeruje się żadnej hierarchii). Wskazano, że skuteczność PPS została oceniona w licznych badaniach o wysokiej jakości metodologicznej; rezultaty tych badań nie były jednoznaczne.

Organizacja	Rekomendacja dotycząca stosowania PPS w ramach farmakoterapii doustnej	Komentarz
<i>Japanese Urological Association (JUA) 2009 i rekomendacje dla wschodniej Azji 2016 [74, 75, 76]</i>	Tak	PPS jest zalecaną formą farmakoterapii doustnej.
<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2016 [13]</i>	Nie	Wskazano, że doustne podawanie PPS nie jest skutecznym sposobem leczenia w BPS. Rekomendacja oparta na wynikach jednego badania RCT (<i>Nickel 2015 [77]</i>)
<i>Canadian Urological Association (CUA) 2016 [15]</i>	Tak	Wskazano, że przewidywane korzyści ze stosowania PPS nie będą znaczące u większości pacjentów.
<i>International consultation on Incontinence (ICIS, ICUD) 2016 [78]</i>	Tak	Wskazano na wysoką jakość badań klinicznych. Dowody naukowe sugerują skuteczność PPS u 1/3 pacjentów.
<i>International consultation on Incontinence (ICI-RS) 2016 [79, 80]</i>	Tak	Doustne stosowanie PPS zalecane jest u pacjentów bez zmian Hunnery.
<i>Spanish Urological Association consensus 2013 [81]</i>	Nie wymieniono	Opisano potencjalne opcje terapeutyczne (w tym PPS) bez wskazania rekomendacji.
Wytyczne niemieckie 2019 [82]	Tak	Wskazano, że PPS jest możliwe do zastosowania.
<i>International Painful Bladder Foundation 2014 [83]</i>	Tak	Lek może być stosowany jako leczenie II linii, gdy inne leki doustne nie wykazały poprawy.

2.10. Status rejestracyjny i refundacyjny terapii w Polsce

2.10.1. Farmakoterapia

Zalecenia zespołu polskich ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia śródmiężdżowego zapalenia pęcherza umiejscawiają polisiarczan pentozanu sodu w ramach farmakoterapii doustnej odpowiadającej II linii leczenia. Do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są również amitryptylina oraz hydroksyzyna. Do farmakoterapii doustnej zaliczane są również leki przeciwbólowe, jednak ból w IC cechuje się słabą reakcją na typowe leczenie analgetyczne. W zakresie krótko działających opioidów – mogą być wskazane w przypadku okresowych zaostrzeń choroby, jednak przyjmowanie długo działających opioidów powinno mieć miejsce po wyczerpaniu wszystkich innych dostępnych metod farmakoterapii [10]. Wobec powyższego jako podstawowe formy farmakoterapii doustnej przyjmuje się przede wszystkim amitryptylinę oraz hydroksyzynę.

Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono podstawowe informacje o statusach rejestracyjnych i refundacyjnych cząsteczek wymienianych potencjalnie jako postępowanie trzeciego wyboru w ramach farmakoterapii: duloksetyny, gabapentyny oraz pregabaliny [120].

Amitryptylina

W Polsce amitryptylina jest dostępna jako produkt medyczny Amitriptylinum VP, w formie tabletek powlekanych, w prezentacjach 10 mg i 25 mg [98, 109, 111].

Produkt leczniczy Amitriptylinum VP jest wskazany do stosowania w następujących wskazaniach klinicznych [98, 109, 112]:

- w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych;

- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych;
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (NMG) u dorosłych;
- w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych;
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie niefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe oraz wazopresynę i produkty powiązane. Niniejszy produkt leczniczy może przepisywać tylko lekarz dysponujący doświadczeniem w zakresie leczenia przetrwałej enurezy.

Wśród wskazań do stosowania amitryptyliny nie jest wymienione wprost wskazanie IC. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny u chorych na IC miałoby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Wytyczne zwracają uwagę na niekorzystny profil bezpieczeństwa amitryptyliny. Najczęstsze działania niepożądane - suchota w jamie ustnej, zaparcia, wynikające z własności antycholinergicznym amitryptyliny, często są przyczyną zaprzestania terapii [10]. Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowała raporty bezpieczeństwa dotyczące amitryptyliny, w których opisano zgłaszane przypadki poważnych działań niepożądanych (zatrucia, hiponatremia, zmiana świadomości, ujawnienie się zespołu Brugadów, zaburzenie czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”; szczegóły opisano w rozdziale 6.1.1, str. 48.) Dane opublikowane przez WHO wskazują, że do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne (zobacz rozdział 6.1.1, str. 48).

Amitryptylina nie znajduje się na wykazie leków refundowanych [4].

Hydroksyzyna

Medycyna Praktyczna wymienia 13 leków zawierających hydroksyzynę podawaną w formie doustnej (syrop albo tabletki) i jeden preparat dostępny w formie roztworu do wstrzykiwań [113].

Hydroksyzyna podawana doustnie posiada następujące wskazania do stosowania [114]:

- leczenie lęku: objawowe leczenie lęku;
- leczenie świądu: objawowe leczenie świądu;
- jako lek uspokajający: w premedykacji i w okresie pooperacyjnym jako lek uspokajający.

Wśród wskazań do stosowania hydroksyzyny nie jest wymienione wprost wskazanie IC. Wobec powyższego stosowanie hydroksyzyny u chorych na IC miałoby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*).

Do najczęstszych działań niepożądanych należą senność i ogólne osłabienie, które na ogół mijają po okresie leczenia [10]. Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowała raport bezpieczeństwa dotyczący hydroksyzyny, w którym opisała zgłaszane przypadki zwiększenia masy ciała (zobacz rozdział 6.1.2, str. 50.) Dane opublikowane przez WHO wskazują, że do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne (zobacz rozdział 6.1.2, str. 50.)

Hydroksyzyna nie znajduje się na wykazie leków refundowanych [4, 113].

Duloksetyna

Duloksetyna jest lekiem antydepresyjnym (inhibitor wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), zarejestrowanym do leczenia bólu neuropatycznego (w obwodowej neuropatii cukrzycowej) oraz wysiłkowego i mieszanego nietrzymania moczu (preparat przeznaczony do zastosowania w tym wskazaniu nie jest dostępny w Polsce) [120, 136]. Zauważa się, że duloksetyna nie poprawiała dokuczliwych objawów IC/BPS [120].

W Polsce duloksetyna jest refundowana we wskazaniach klinicznych „Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10)” oraz „Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F41; F42; F43 wg ICD - 10) – do ukończenia 18. r.ż.” [4].

Gabapentyna i pregabalina

Stosowanie gabapentyny i pregabaliny przynosi dość dobre efekty w łagodzeniu przewlekłych objawów bólowych związanych z IC. Działanie tych leków ma zastosowanie tylko do łagodzenia bólu przewlekłego [120].

Gabapentyna jest w Polsce refundowana we wskazaniach „ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory” oraz „Padaczka oporna na leczenie” [4].

Pregabalina jest w Polsce refundowana we wskazaniach klinicznych „Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym” oraz „neuropatia u dzieci do 18 roku życia” [4].

2.10.2. Cystoskopia i neuromodulacja

Cystoskopia jest urologicznym badaniem diagnostycznym. Badanie polega na wprowadzeniu cystoskopu do cewki moczowej i pęcherza moczowego. Cystoskopię można połączyć jednocześnie z zabiegiem terapeutycznym - hydrodystensją terapeutyczną. Hydrodystensja terapeutyczna polega na rozciągnięciu pęcherza płynem podanym podczas cystoskopii. Zalecane jest, aby cystoskopia z hydrodystensją była przeprowadzona w znieczuleniu ogólnym [120].

Cystoskopia jest zabiegiem finansowanym przez płatnika publicznego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [134]. Cystoskopia z hydrodystensją jest zabiegiem finansowanym przez płatnika publicznego, wchodzącym w skład grupy JGP „L30 MAŁE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO” [135].

Zadaniem neuromodulacji jest przywrócenie właściwych odruchów w obrębie pęcherza moczowego przez nerwy czuciowe i ruchowe. Neuromodulację nerwów krzyżowych przeprowadza się w dwóch etapach. Etap pierwszy jest etapem próbnym, w którym przez otwór S3 umieszcza się elektrodę testową [10]. Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym albo w znieczuleniu miejscowym. W tej fazie leczenia stosuje się stymulator zewnętrzny, tj. pacjent otrzymuje urządzenie umożliwiające zmianę parametrów stymulacji. Okres testowy trwa około dwa tygodnie, w którym to okresie weryfikowana jest reakcja pacjenta na leczenie (wykorzystany może być dzienniczek mikcji) [146]. W sytuacji, gdy ma miejsce poprawa objawów, w drugim etapie terapii implantuje się podskórną stałą neurostymulator podczas zabiegu przeprowadzanego w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym [10, 146]. Stymulator jest wprowadzany podskórną w obrębie pośladka i programowany. Pacjent otrzymuje pilot, tj. sterownik zewnętrzny służący do aktywacji oraz dezaktywacji urządzenia oraz zmiany mocy stymulacji [146].

Neuromodulacja jest zabiegiem finansowanym przez płatnika publicznego [131].

2.10.3. Postępowanie chirurgiczne: cystektomia, ileocystoplastyka

Cystektomia polega na chirurgicznym usunięciu całości lub części pęcherza moczowego. Ileocystoplastyka polega na powiększeniu objętości pęcherza moczowego z użyciem jelita, poprzez wszycie do ściany pęcherza pętli jelita cienkiego po uprzedniej częściowej jego resekcji.

Dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym „N30.1 Śródmięzgowie zapalenie pęcherza moczowego (przewlekłe)” cystektomia oraz ileocystoplastyka są procedurami refundowanymi przez płatnika publicznego w ramach świadczeń w zakresie JGP: „L21 KOMPLEKSOWE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO Z WYTWORZENIEM PRZETOKI” oraz „L22 Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka” według katalogu JGP [131, 132, 133].

3. OPIS INTERWENCJI

3.1. Podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego **elmiron®**

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego **elmiron®** przez Europejską Agencję Leków (EMA) [5].

Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego **elmiron®**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	elmiron®
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda. Białe nieprzezroczyste kapsułki, rozmiar 2 [3]
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka zawiera 100 mg polisíarczanu pentożanu sodu. Wykaz substancji pomocniczych: Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian Otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171) [3]
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułki twarde są białe i nieprzezroczyste, są umieszczone w butelce z tworzywa sztucznego z zamknięciem chroniącym przed dziećmi lub w blisterach z tworzywa sztucznego/aluminium, zapakowanych w pudełko [3]
Rodzaj i zawartość opakowania*	Butelka – 2 prezentacje: • każde pudełko zawiera 90 kapsulek. • każde pudełko zawiera 300 (3 butelki x 100) kapsulek. Blister – 1 prezentacja • każde pudełko zawiera 90 kapsulek [3,6]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	02 czerwca 2017 [5]
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	11 stycznia 2022 [5]
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1189/001 (butelka, 90 kapsulek) EU/1/17/1189/002 (blister, 90 (9x10) kapsulek) EU/1/17/1189/003 (butelka, 300 (3x100) kapsulek twardych) [3,6]
Zarejestrowane wskazania	elmiron® jest wskazany w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu [3].
Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski	Produkt leczniczy zarejestrowany w procedurze scentralizowanej [3,6]
Status refundacyjny w Polsce	Produkt leczniczy nie jest obecny na wykazie leków refundowanych [4]. Przed wnioskowaniem o objęcie refundacją produkt leczniczy elmiron® nie był dostępny w Polsce. Refundacja mogła mieć miejsce w ramach importu docelowego [7,8].
Mechanizm działania	Hipotetyczny mechanizm działania polisíarczanu pentożanu sodu obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza. Wiązanie

Informacje	Dane
	glikozaminoglikanów z błoną śluzową pęcherza zmniejsza przyleganie bakterii do wewnętrznej powierzchni pęcherza, wskutek czego następuje również zmniejszenie częstości zakażeń. Zakłada się, że rolę odgrywać może tutaj potencjalna funkcja barierowa polisiarczanu pentożanu sodu zamiast uszkodzonej błony śluzowej nabłonka pęcherza moczowego oraz działanie przeciwzapalne polisiarczanu pentożanu sodu. [3].
Grupa terapeutyczna	Leki stosowane w urologii, inne leki stosowane w urologii [3]
Kod ATC	G04BX13 [3]
Dawkowanie	Osoby dorosłe: zalecana dawka polisiarczanu pentożanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. Dzieci i młodzież: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności polisiarczanu pentożanu sodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Sposób podania: Kapsułki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijając wodą [3].
Monitorowanie technologii/dodatkowe informacje	Reakcję na leczenie polisiarczanem pentożanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisiarczanu pentożanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie. W razie wystąpienia działań niepożądanych leczenie można przerwać do czasu złagodzenia objawów, a następnie należy wznowić leczenie zalecaną dawką po krytycznej ocenie ryzyka [3].
Czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną (bezterminowo/ ograniczony)	Reakcję na leczenie polisiarczanem pentożanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisiarczanem pentożanu sodu należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisiarczanu pentożanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie [3].

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

W chwili rejestracji scentralizowanej (w Europie) polisiarczan pentożanu sodu podawany doustnie był zatwierdzony pod nazwą **elmiron®** w Kanadzie do początkowego i podtrzymującego leczenia *śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego* (IC, ang. *interstitial cystitis*) od kwietnia 1993 r., w Australii do leczenia IC od lutego 1994 r. oraz w Stanach Zjednoczonych w celu uzyskania ulgi bólu pęcherza lub dyskomfortu związanego z IC od września 1996 r [9].

3.1.1. Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wskazanie kliniczne, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją jest zgodne z wnioskowym opisem programu lekowego i dotyczy dorosłych chorych na *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego* (IC) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym **elmiron®**, zdefiniowane są poprzez wnioskowany projekt programu lekowego (zapisy programu lekowego przedstawiono w załączniku 6.3, str. 56.)

3.1.2. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza jest rozpoznaniem z wykluczenia i lekarz przepisujący lek powinien wyeliminować inne choroby urologiczne, takie jak zakażenie układu moczowego lub rak pęcherza moczowego [5].

Polisiarczan pentożanu sodu ma słabe działanie przeciwzakrzepowe. Pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi współistniejącej koagulopatii, bądź zwiększonym ryzykiem krwawienia z innej przyczyny (z powodu leczenia innymi produktami leczniczymi wpływającymi na krzepnięcie krwi, takimi jak leki przeciwzakrzepowe, pochodne heparyny, leki trombolityczne lub przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych. Pacjentów z trombocytopenią wywołaną przez heparynę lub polisiarczan pentożanu sodu w wywiadzie należy uważnie obserwować podczas leczenia polisiarczanem pentożanu sodu. [5].

Leku *elmiron*® nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Ze względu na dowody na udział wątroby i nerek w eliminacji polisiarczanu pentożanu sodu, zaburzenia czynności wątroby lub nerek mogą mieć wpływ na farmakokinetykę polisiarczanu pentożanu sodu. Pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy uważnie obserwować podczas leczenia polisiarczanem pentożanu sodu. [5].

U pacjentów stosujących polisiarczan pentożanu sodu (PPS), w szczególności po jego długotrwałym stosowaniu, rzadko zgłaszano przypadki makulopatii barwnikowej. Nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiarczanu pentożanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki [20] (szczegółową analizę danych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzono w analizie klinicznej [21]). Pomimo braku wykazania, że stosowanie PPS może prowadzić do makulopatii barwnikowej, zarówno charakterystyka produktu leczniczego *elmiron*® [5], jak również wnioskowany program lekowy zalecają monitorowanie stanu okulistycznego chorego (zobacz załącznik 6.3, str. 56.) Objawy wzrokowe mogą obejmować trudności z czytaniem, zniekształcenie obrazu, zmienione widzenie kolorów i (lub) wolne przystosowywanie się do oświetlenia o niewielkim lub zmniejszonym natężeniu. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzać badanie okulistyczne po 6 miesiącach stosowania PPS w celu wczesnego rozpoznania makulopatii barwnikowej, a w przypadku braku zmian patologicznych regularnie po 5 latach stosowania (lub wcześniej, w przypadku dolegliwości wzrokowych). Niemniej w przypadku stwierdzenia istotnych zmian okulistycznych badanie należy przeprowadzać co rok. W takich sytuacjach należy rozważyć przerwanie leczenia [5].

3.1.3. Wpływ na ciążę, laktację oraz płodność

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania polisiarczanu pentożanu sodu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość. Nie zaleca się stosowania leku *elmiron*® w okresie ciąży [5].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy polisiarczan pentożanu sodu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. W związku z tym polisiarczan pentożanu sodu nie należy stosować podczas karmienia piersią [5].

Płodność

Brak jest dostępnych informacji na temat potencjalnego wpływu polisiarczanu pentożanu sodu na płodność [5].

3.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.

Ze względu na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisiiarczanu pentożanu sodu, leku *elmiron*® nie wolno stosować u pacjentów z czynnymi krwawieniami. Menstruacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania leku [5].

3.1.5. Interakcje

W badaniu u zdrowych pacjentów nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych między warfaryną podawaną w dawkach terapeutycznych i polisiiarczanem pentożanu sodu. Nie przeprowadzono dodatkowych badań dotyczących interakcji [5].

Z uwagi na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisiiarczanu pentożanu sodu pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi heparyny, lekami trombolitycznymi lub przeciwplatekcyjnymi, w tym kwasem acetylosalicylowym lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych w celu ewentualnej modyfikacji dawki [5].

3.2. Status refundacyjny w Polsce

W Polsce aktualnie produkt leczniczy *elmiron*® nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych [4]. Produkt leczniczy *elmiron*® nie podlega również finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [148].

W Polsce według danych Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 rozpatrzono pozytywnie 22 wnioski o refundację produktu leczniczego *elmiron*®; sprowadzono łącznie 77 opakowań produktu *elmiron*® 100 mg (po 100 tabletek) we wskazaniu *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego* na szacunkową łączną kwotę 123 200 zł brutto. Ponadto według informacji Ministerstwa Zdrowia w latach 2015-2017 nie wydano zgody na refundację innych produktów leczniczych (poza produktem leczniczym *elmiron*®) w ramach importu docelowego we wskazaniu *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego* [7, 8].

Zgodnie z danymi załączonymi do wniosku o objęcie refundacją, aktualnie produkt leczniczy *elmiron*® jest refundowany w 11 krajach europejskich, w szczególności w Austrii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Liechtensteinie, Niemczech, Norwegii, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Węgrzech.

3.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

W celu wyszukania rekomendacji dotyczących finansowania przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [84], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [85], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [86], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [87], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [88], AWMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [89], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [90], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [91], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [92], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [93] oraz PHARMAC [94]. Przeprowadzono również wyszukiwanie rekomendacji z wykorzystaniem bazy MARKET ACCESS RADAR (MAR)² [129].

² MARKET ACCESS RADAR (MAR) jest bazą danych dotyczących obszaru *Market Access*. Baza MAR dostępna jest poprzez przeglądarkę internetową [129].

Tabela 5 przedstawia rekomendacje dotyczące refundacji polisiiarczanu pentożanu sodu. Odnaleziono 12 rekomendacji, w tym 6 zagranicznych.

Polskie rekomendacje dotyczące śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego były pozytywne lub warunkowe. Ogólnie w stanowiskach i rekomendacjach wskazano, że produkt leczniczy elmiron® wypełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz jest skuteczny u części chorych [124, 125]. W najnowszej rekomendacji 2021 roku, Prezes AOTMiT wskazał na zasadność refundacji przy jednoczesnym wprowadzeniu odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika [125].

Zagraniczne rekomendacje pozytywne (NHCI [128], NICE [95], NHS [96], HAS [97]) wskazywały na brak skutecznej opcji terapeutycznej w danym wskazaniu oraz na skuteczność polisiiarczanu pentożanu sodu wykazaną w badaniach klinicznych. Jednocześnie dodatkowo zwracano uwagę na potrzebę ustalenia kosztu polisiiarczanu pentożanu sodu zapewniającego akceptowalne wyniki analiz ekonomicznych. W rekomendacji hiszpańskiej podano, że skuteczność opcji terapeutycznych (w tym PPS i strategii inwazyjnych) w leczeniu przedmiotowej jednostki chorobowej, jest ograniczona i charakteryzuje się niepewnością, stwierdzając jednocześnie, że PPS może stanowić opcję leczenia objawowego przed strategiami inwazyjnymi (np. neuromodulacja krzyżowa, cystektomia) [126]. W rekomendacji irlandzkiej nie rekomendowano finansowania PPS we wnioskowanej cenie.

Tabela 5. Rekomendacje dotyczące refundacji polisiiarczanu pentożanu sodu

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie ¹	Rekomendacja / stanowisko	Uzasadnienie rekomendacji ²
Rekomendacje polskie				
Prezes AOTMiT [125]	Polska /2021	Program lekowy: Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)	Pozytywna warunkowa	Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwą poprawę u pacjentów z IC/PBS, ale jednocześnie ograniczenia jakie charakteryzują przedstawione analizy (brak uwzględnienia wszystkich komparatorów, niepewność odnośnie efektywności kosztowej, nieznaną wielkość populacji) Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność finansowania wnioskowanej technologii pod warunkiem zaimplementowania instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika oraz uwzględniającego pokrycie kosztów leczenia przez wnioskodawcę, u pacjentów u których w ciągu pierwszych 6 miesięcy wystąpiło jedno ze zdarzeń, które jednocześnie stanowią kryteria wyłączenia z programu lekowego: • brak poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii: wynik bez zmian lub większa liczba punktów według kwestionariusza śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI) w porównaniu z wynikiem uzyskanym przy kwalifikacji do programu; • pogorszenie zarejestrowane w ciągu 2 kolejnych wizyt: pogorszenie definiowane jest jako liczba punktów według kwestionariusza śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI)) większa o ≥ 1 w porównaniu z wynikiem uzyskanym w poprzedniej wizycie; • zwiększenie całkowitej liczby mikcji o więcej niż 10% w 3 dniowym dzienniczku mikcyjnym (w porównaniu do wartości wyjściowej) utrzymujące się podczas 2 kolejnych wizyt monitorujących.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie ¹	Rekomendacja / stanowisko	Uzasadnienie rekomendacji ¹
Rada Przejrzystości przy AOTMIT [124]	Polska /2021	Program lekowy: Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmięszkowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)	pozytywna	<i>Elmiron® jest skuteczny tylko u części chorych z zespołem bolesnego pęcherza (w otwartym badaniu Hanno 1997 w ciągu 3 miesięcy odstawiło go 59% osób), ale wypełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną. Płatnik publiczny nie powinien płacić za stosowanie leku u chorych, u których jest on nieskuteczny.</i> <i>Reakcję na leczenie polisialczanem pentozanu sodu należy ocenić co 3 miesiące. Mechanizm RSS powinien uwzględnić zwrot kosztów leczenia chorych, którzy spełnili 1, 2 lub 3 kryterium wyłączenia z programu lekowego, w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii</i>
Prezes AOTMIT [7]	Polska /2018	Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu: śródmięszkowe zapalenie pęcherza moczowego	Pozytywna	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne wyłącznie we wskazaniu śródmięszkowe zapalenie pęcherza moczowego (PBS).
		Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu pęcherz nadreaktywny	Negatywna	Nie odnaleziono badań oraz wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w tym wskazaniu.
Rada Przejrzystości przy AOTMIT [8]	Polska /2018	Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu śródmięszkowe zapalenie pęcherza moczowego	Pozytywna	Dowody naukowe wskazują na korzystne działanie Elmiron®u w PBS/IC i przynajmniej 4 towarzystwa międzynarodowe rekomendują Elmiron® a HAS zarekomendował jego refundację. Także FDA zarejestrowało Elmiron® w PBS/IC.
		Wydawanie zgód na refundację we wskazaniu pęcherz nadreaktywny	Negatywna	Brak jest dowodów działania substancji czynnej pentosan polysulfate sodium w zespole pęcherza nadreaktywnego.
Rekomendacje zagraniczne				
AEMPS [126]	Hiszpania /2021	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Negatywna	W ramach podsumowania stwierdzono, że skuteczność opcji terapeutycznych (w tym PPS i strategii inwazyjnych) w leczeniu przedmiotowej jednostki chorobowej, jest ograniczona i charakteryzuje się niepewnością. Wskazano, że ze względu na podawanie doustne i profil bezpieczeństwa pentozan polisialczan sodu może stanowić opcję leczenia objawowego przed strategiami inwazyjnymi (np. neuromodulacja krzyżowa, powiększenie pęcherza, cystoplastyka lub odprowadzenie moczu przez cystektomię).
NHCI [128]	Holandia /2020	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	NHCI stwierdził, że w badaniach kontrolowanych placebo dotyczących zespołu bólu pęcherza moczowego charakteryzującego się glomerulacjami lub zmianami Hunnera zaobserwowano istotną klinicznie poprawę subiektywnych parametrów wyników zgłaszanych przez pacjentów po leczeniu produktem leczniczym elmiron®. Biorąc pod uwagę duże niezaspokojone potrzeby lecznicze i prawdopodobny pozytywny wpływ na jakość życia, stwierdzono, że polisialczan pentozanu sodu (elmiron®) stanowi dodatkową wartość kliniczną.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie ¹	Rekomendacja / stanowisko	Uzasadnienie rekomendacji ¹
NICE [95]	Wielka Brytania /2019	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnery u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	- brak skutecznej opcji terapeutycznej w danym wskazaniu; - akceptowalne wyniki analizy ekonomicznej - refundacja jest rekomendowana pod następującymi warunkami: • brak poprawy po zastosowaniu innych farmakoterapii doustnych; • PPS nie będzie stosowany w skojarzeniu z instylacją; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem instylacji nie zostało przerwane w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie; • PPS będzie stosowany w ramach opieki specjalistycznej; wprowadzona zostanie umowa handlowa z wnioskodawcą (potencjalna umowa podziału ryzyka)
NCPE [127]	Irlandia /2019	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnery u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Negatywna	Po przeprowadzeniu krótkiego przeglądu („rapid review”). Nie rekomendowano finansowania PPS we wnioskowanej cenie.
NHS [96]	Szkocja /2019	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnery u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	Stosowanie PPS wiązało się ze znacznie większą liczbą pacjentów osiągających co najmniej umiarkowaną poprawę ogólnych objawów zespołu bólu pęcherza w porównaniu z placebo. Zalecane jest obniżenie kosztów leku (Patient Access Scheme; PAS) aby poprawić wyniki analizy ekonomicznej.
HAS [97]	Francja /2018	Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnery u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu	Pozytywna	Rekomendacja pozytywna. Należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej.

¹ W tabeli przytoczono brzmienia wskazań zgodnie z treścią rekomendacji (z tłumaczeniem na język polski w przypadku rekomendacji zagranicznych). W przypadku rekomendacji dotyczących zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnery (inna nazwa to „zmiany Hunnery”), rekomendacje te dotyczyły śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego (tj. BPS z glomerulacjami lub zmianami Hunnery).

4. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

4.1.(P) Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla raportu HTA stanowią dorośli chorzy na *śródmieższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC)* z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Wybór populacji docelowej wynika bezpośrednio ze wskazania klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją, tj. wynika z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Zapisy wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w załączniku (rozdział 6.3, str. 56.)

4.2.(I) Interwencja

Interwencją jest polisialczan pentozanu sodu (PPS; produkt leczniczy *elmiron®*) stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę. Wybór interwencji jest zgodny z wnioskowanym programem lekowym.

4.3.(C) Wybór komparatorów (alternatywnych technologii medycznych)

Wybór komparatorów został przeprowadzony w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (*Wymagania minimalne* [3]) oraz *Wytyczne AOTMiT* [2]). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (*Wymagania minimalne*) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

Według wytycznych leczenia opcje terapeutyczne obejmują farmakoterapię doustną, którą należy rozważyć na początkowych etapach leczenia; w następnych liniach leczenia zalecane jest leczenie dopercherzowe, a w przypadkach najbardziej opornych na leczenie – leczenie chirurgiczne [10, 11, 120].

Farmakoterapia

Zastosowanie PPS wnioskowane jest (w świetle wniosku refundacyjnego) w ramach farmakoterapii doustnej, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy (zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego). Powyższe oznacza, że lek *elmiron®* byłby stosowany po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej farmakoterapii objawowej (tj. ukierunkowanej jedynie na łagodzenie objawów).

W kontekście farmakoterapii opartej na hydroksyzynie oraz amitryptylinie należy zwrócić również uwagę, że leki te nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC. Wobec powyższego stosowanie amitryptyliny i hydroksyzyny u chorych na IC, miałoby charakter zastosowania pozarejestacyjnego (*off-label*). [4, 111, 112, 113, 114].

Należy wskazać, że wytyczne europejskie (EAU 2024 [11]) wymieniając amitryptylinę, hydroksyzynę oraz leki immunosupresyjne – jako leki możliwe do zastosowania w leczeniu objawowym u chorych na IC – powołują się na badania kliniczne o małych liczebnościach pacjentów oraz bez grup kontrolnych lub badania nie wykazujące istotnej przewagi w porównaniu z placebo:

- Amitryptylina:
 - Publikacja *Hanno 1989*: 25 pacjentów (IC, u których nie powiodła się standardowa terapia hydrodystensją pęcherza moczowego podczas znieczulenia i dopęcherzowego wkraplania dimetylosulfotlenku); bez grupy kontrolnej; pacjenci bez zmian Hunnera, z glomerulacjami [137].
 - Publikacja *Foster 2010*: randomizowane badanie kliniczne; 271 pacjentów bez wcześniejszej terapii; brak istotnych różnic w porównaniu z placebo [138].
- Hydroksyzyna:
 - Publikacja *Sant 2003*: randomizowane badanie kliniczne; 121 pacjentów; w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu z placebo [139].
 - Publikacja *Theoharides 1994*: 40 pacjentów; bez grupy kontrolnej [140].
- Leki immunosupresyjne:
 - Publikacja *Oravisto 1976*: azatiopryna, 38 pacjentów; bez grupy kontrolnej [141].
 - Publikacja *Forsell 1996*: cyklosporyna A, 11 pacjentów; bez grupy kontrolnej [142].
 - Publikacja *Moran 1999*: metotreksat, 9 pacjentek; bez grupy kontrolnej [143].

Powyższe dane wskazują – co również stwierdzono w wytycznych – że dowody na skuteczność amitryptyliny, hydroksyzyny oraz leków immunosupresyjnych pochodzą z badań o niskiej jakości i są niejednoznaczne.

Produkt leczniczy *elmiron*® został zarejestrowany w Europie do leczenia IC w 2017 roku [5]. Jest to jedyna technologia lekowa posiadająca zarejestrowane wskazanie do stosowania u chorych na IC. Inne technologie lekowe nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania u chorych na IC, więc ich stosowanie odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Należy również zaznaczyć, że wszystkie leki wymienione w ramach możliwej do zastosowania farmakoterapii posiadają działanie jedynie objawowe, nie wpływając na przyczynę choroby. PPS stanowi terapię przyczynową, tj. wpływa na przyczynę choroby.

Amitryptylina oraz hydroksyzyna cechują się również niekorzystnym profilem bezpieczeństwa co często prowadzi do przerwania próby leczenia [10]. Szczegółowe informacje o bezpieczeństwie amitryptyliny oraz hydroksyzyny przedstawiono w załączniku (rozdział 6.1, str. 48).

Dodatkowo, farmakoterapia wymieniona przez wytyczne nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Wobec powyższych aspektów, tj.:

- braku zarejestrowanych wskazań w leczeniu chorych z IC;
- niejednoznacznych przesłanek dotyczących skuteczności;
- braku finansowania ze środków publicznych;
- niekorzystnego profilu bezpieczeństwa;
- wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego *elmiron*®, obejmującego pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy (zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego);

farmakoterapia nie jest odpowiednim komparatorem dla PPS w leczeniu chorych z IC.

Wobec powyższego jako komparator przyjęto brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego (w ramach wizyt w placówkach opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej. W ramach spotkania eksperckiego, wybór komparatora rozumianego jako brak leczenia został zaakceptowany przez ekspertów (spotkanie w ramach prac nad *Interdyscyplinarnym konsensusem* [120], spotkanie w dniu 08.06.2020).

W ramach *Interdyscyplinarnego konsensusu* Polscy eksperci kliniczni uznali, że polisialczan pentozanu sodu (produkt leczniczy *elmiron*®), jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych na śródmiężowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera w nasileniu objawów od umiarkowanego do ciężkiego. Ekspertki wskazały, że w ramach farmakoterapii doustnej, brak jest leków zarejestrowanych w leczeniu IC [120]. W świetle stanowiska ekspertów, wybór braku leczenia aktywnego jako komparatora, jest zatem w pełni uzasadniony.

Terapie inwazyjne

PPS jest zalecaną formą farmakoterapii, przy jednoczesnym wnioskowanym wskazaniu obejmującym pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy. Wobec powyższego należy rozważyć scenariusz, w którym produkt leczniczy *elmiron*® zastąpi leczenie inwazyjne, zalecane jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze terapie (farmakoterapie) nie przyniosły zakładanego efektu. Spośród możliwych do zastosowania terapii inwazyjnych zdecydowano o wybraniu zabiegów, których zadaniem jest optymalna redukcja objawów. Do terapii inwazyjnych stanowiących technologie alternatywne dla produktu leczniczego *elmiron*® wybrano cystektomię i neuromodulację nerwów krzyżowych, które w największym stopniu pozwalają na osiągnięcie trwałego efektu.

4.4.(O) Wybór efektów zdrowotnych (punkty końcowe)

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się Wytycznymi AOTMiT [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta. Punkty te powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji klinicznych (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.

Terapia chorych na IC powinna być nakierowana na poprawę jakości życia chorego [10]. Poprawa jakości życia opiera się na kontrolowaniu objawów IC (opisanych w rozdziale dotyczącym obrazu klinicznego, rozdział 2.3, str. 12.) Terapia powinna zatem odnosić się przede wszystkim oceniona w zakresie następujących punktów końcowych:

- 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);
- ocena innych objawów związanych z narządami miednicy mniejszej;
- ocena jakości życia;
- ocena innych ewentualnych punktów końcowych zdefiniowanych w badaniach klinicznych.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizie zostaną poddane informacje o zdarzeniach i działaniach niepożądanych.

W zakresie wyboru efektów zdrowotnych na etapie analizy problemu decyzyjnego nie zostało wprowadzone jakiejkolwiek zwężenie do konkretnych narzędzi pomiaru (np. konkretnych kwestionariuszy oceny jakości życia lub kwestionariuszy oceny symptomów).

4.5.(5) Badania - rodzaj i jakość dowodów

Przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny dowodów naukowych. Przegląd zagwarantuje uwzględnienie dowodów naukowych o najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności (tj. skuteczności i bezpieczeństwa) eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planuje się włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Ponadto uwzględnione zostaną opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego **elmiron®**;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Uwzględnione zostaną publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych językach.

4.6.Podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego

Tabela 6 przedstawia podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego (PICOS).

Tabela 6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie kliniczne)	Dorośli chorzy na <i>śródmięszowe zapalenie pęcherza moczowego (IC)</i> z <i>glomerulacjami lub zmianami Hunnera</i> , 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 (wskazanie kliniczne zgodne z wnioskowanym programem lekowym)
Interwencja	Polisialrczan pentozanu sodu (PPS) stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę (produkt leczniczy elmiron®).

Kryteria włączenia	
Komparatory / technologie alternatywne	- Brak interwencji aktywnej (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. <i>best supportive care</i>, BSC). - Terapie inwazyjne: cystektomia i neuromodulacja nerwów krzyżowych.
Wyniki zdrowotne	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania polisialrczanu pentożanu sodu
Typ badań	Bez zawężeń. Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).

5. ZAKRES ANALIZ TWORZĄCYCH RAPORT HTA

5.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie porównanie efektywności klinicznej, tj. skuteczności i bezpieczeństwa, produktu leczniczego *elmiron*® (polisialczan pentozanu sodu) względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów w leczeniu śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w Wytycznych AOTMiT [2]. Przegląd systematyczny dostarczy wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również analiza efektywności praktycznej na podstawie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real world data*). Przeprowadzona zostanie również dodatkowa poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2];
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [33, 34].

5.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego *elmiron*® (polisialczan pentozanu sodu), względem wszystkich komparatorów zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatora, w leczeniu śródmięszowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie i statystycznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a danym komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LY). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie lub statystycznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów (tj. w sytuacji, gdy w analizie klinicznej nie będzie możliwe porównanie wyników dla PPS i komparatora) zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów. W analizie konsekwencji kosztów przedstawione zostaną koszty stosowania porównywanych opcji terapeutycznych oraz wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa, bez oszacowania różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Uwzględniona zostanie kategoria kosztów bezpośrednich powiązanych z problemem zdrowotnym [3]. W przypadku, gdy istotna część wydatków ponoszona będzie przez pacjentów (świadczeniobiorców) zasadne będzie przeprowadzenie analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Dodatkowo, wskazane będzie przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, w sytuacji, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji będzie prowadzić do zwiększenia produktywności [2].

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS (1) i bez uwzględnienia RSS (2).

Analiza ekonomiczna zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów (danych wejściowych do analizy ekonomicznej) zostanie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej. Przeprowadzona zostanie również probabilistyczna analiza wrażliwości, w ramach której oszacowane zostanie prawdopodobieństwo opłacalności produktu leczniczego *elmiron*® (tj. prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie będzie wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności, aktualnie wynoszącej 190 380 PLN zł [35]).

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2].

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego *elmiron*® (polisialczan pentozanu sodu) w leczeniu *śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera* u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego *elmiron*® na wnioskowanych warunkach.

Zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego *elmiron*® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” zobrazuje obecną sytuację, tj. brak produktu leczniczego *elmiron*® w wykazie leków refundowanych. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym *elmiron*® będzie finansowane ze środków publicznych według wnioskowanych warunków refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3];
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2];

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii: amitryptylina oraz hydroksyzyna

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie przeprowadzonych wyszukiwań w następujących bazach danych:

- okresowe raporty bezpieczeństwa (PSUSA, ang. *periodic safety update report single assessments*) Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [98, 99],
- baza *VigiAccess™* Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [105, 107],

oraz w oparciu o częstość występowania zdarzeń niepożądanych opisanych w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

W ramach podsumowania przedstawionych danych o bezpieczeństwie należy wskazać na wysokie odsetki działań niepożądanych zaklasyfikowanych jako „Zaburzenia układu nerwowego” oraz „Zaburzenia psychiczne”. Zważywszy na fakt, że już sama choroba (IC) stanowi poważne obciążenie w sferze psychicznej, wystąpienie tego rodzaju działań niepożądanych może prowadzić do negatywnych następstw i pogorszenia stanu ogólnego chorego.

6.1.1. Amitryptylina

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgłaszanych działań niepożądanych amitryptyliny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA wraz z danymi dotyczącymi liczby przypadków [98]. Wśród pojawiających się zdarzeń niepożądanych wystąpiły zaburzenia czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”, zatrucia u dzieci i młodzieży, ujawnienie się zespołu Brugadów, hiponatremia oraz zmiana świadomości.

Tabela 7. Informacje dotyczące działań niepożądanych amitryptyliny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA [98]. Data wyszukiwania 01.03.2024.

Lek	Rok, w którym opublikowano dokument	Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane	Informacja o liczbie przypadków	Źródło
Amitryptylina, amitryptylina z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny	2021	Zatrucia u dzieci i młodzieży, ujawnienie się zespołu Brugadów	Brak	[101]
Amitryptylina z perfenazyną	2021	Zatrucia u dzieci i młodzieży, ujawnienie się zespołu Brugadów i zapisów EKG charakterystycznych dla tego zespołu (BEP, ang. <i>Brugada ECG patterns</i>)	Brak	[103]
Amitryptylina, amitryptylina z tlenkiem amitryptyliny i tlenkiem amitryptyliny	2018	Hiponatremia, zmiana świadomości	Badanie retrospektywne przeprowadzono z udziałem 250 pacjentów, w tym 66% stanowiły dzieci.	[102]

Lek	Rok, w którym opublikowano dokument	Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane	Informacja o liczbie przypadków	Źródło
Amitryptylina	2015	Zaburzenie czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”	Zgłoszono 105 nowych przypadków (łącznie 238 przypadków).	[100]
Amitryptylina	2015	Zaburzenie czynności serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”	Zgłoszono 105 nowych przypadków (łącznie 238 przypadków).	[104]

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w oparciu o bazę *VigiAccess™* WHO [105]. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu nerwowego (18%, n = 12 431), zaburzenia psychiczne (12%, n = 8 616), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (12%, n = 8 475), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10%, n = 7 215).

Tabela 8. Działania niepożądane amitryptyliny na podstawie bazy *VigiAccess™* [105]. Data wyszukiwania 01.03.2024.

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków	% zdarzeń
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	802	1%
Zaburzenia serca	3 434	5%
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	202	0%
Zaburzenia ucha i błędnika	663	1%
Zaburzenia endokrynologiczne	173	0%
Zaburzenia oczu	1 337	2%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 215	10%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8 475	12%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	884	1%
Zaburzenia układu immunologicznego	913	1%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	794	1%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 817	8%
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	3 079	4%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 403	2%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 566	2%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	136	0%
Zaburzenia układu nerwowego	12 431	18%
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	184	0%
Problemy z produktem	293	0%
Zaburzenia psychiczne	8 616	12%
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 297	2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	394	1%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 236	3%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 203	6%

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków	% zdarzeń
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	266	0%
Procedury chirurgiczne i medyczne	155	0%
Zaburzenia naczyniowe	1 744	3%

W oparciu o dane z ChPL dla produktu leczniczego Amitriptylinum VP [109] wskazano działania niepożądane dla amitriptyliny wraz z częstością ich występowania:

- **Bardzo często (>1/10):** agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyszartria), zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zatłokany nos, suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała.
- **Często (>1/100 do <1/10):** stan splątania, zmniejszone libido, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, rozszerzenie źrenic, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zaburzenia mikcji, zaburzenia erekcji, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia.
- **Niezbędnie często (>1/1 000 do <1/100):** hipomania, mania, lęk, bezsenność, koszmary senne, drgawki, szumy uszne, nadciśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, obrzęk języka, zaburzenia czynności wątroby (np. cholestazyjna choroba wątroby), wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy, zatrzymanie moczu, mlekotok, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.
- **Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000):** zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, leukopenia, eozynofilia, małopłytkowość, zmniejszone łaknienie, majaczenie (u pacjentów w podeszłym wieku), omamy, myśli lub zachowania samobójcze, arytmia, powiększenie gruczołów ślinowych, porażenna niedrożność jelita, żółtaczkę, tęsknienie, reakcja nadwrażliwości na światło, ginekomastia, gorączka, zmniejszenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- **Bardzo rzadko (<1/10 000):** akatyzja, polineuropatia, ostra jaskra, kardiomiopatie, *torsade de pointes*, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i, odpowiednio, tkanki płucnej (zapalenie pęcherzyków płucnych, Zespół Löfflera).
- **Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** anoreksja, wahania poziomu cukru we krwi, paranoja, zaburzenia pozapiramidowe, suchość oka, zapalenia mięśnia sercowego z nadwrażliwości, hipertermia, zapalenie wątroby.

6.1.2. Hydroksyzyna

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgłaszanych działań niepożądanych hydroksyzyny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA [99]. Odnotowano zwiększenie masy ciała w związku ze stosowaniem leków opartych na hydroksyzynie.

Tabela 9. Informacje dotyczące działań niepożądanych hydroksyzyny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA [99]. Data wyszukiwania 01.03.2024 r.

Lek	Rok, w którym opublikowano dokument	Działania niepożądane / zdarzenia niepożądane	Informacja o liczbie przypadków	Źródło
Chlorek hydroksyzyny i embonian hydroksyzyny oraz wszystkie produkty złożone zawierające hydroksyzynę	2021	Zwiększenie masy ciała	Brak	[105]

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w oparciu o bazę VigiAccess™ [107]. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu nerwowego (17%, n = 5 226), zaburzenia psychiczne (13%, n = 3 928), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (12%, n = 3 676) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (11%, n = 3 341).

Tabela 10. Działania niepożądane hydroksyzyny na podstawie bazy VigiAccess™ [107]. Data wyszukiwania 01.03.2024 r.

Klasyfikacja układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków	% zdarzeń
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	380	1%
Zaburzenia serca	1 226	4%
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	96	0%
Zaburzenia ucha i błędnika	139	1%
Zaburzenia endokrynologiczne	41	0%
Zaburzenia oczu	497	2%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 023	7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 676	12%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	310	1%
Zaburzenia układu immunologicznego	798	3%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	396	1%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 341	11%
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	1 051	3%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	463	2%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	393	2%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	81	0%
Zaburzenia układu nerwowego	5 226	17%
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	130	0%
Problemy z produktem	140	0%
Zaburzenia psychiczne	3 928	13%
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	460	2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	143	0%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 127	4%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 826	9%
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	143	0%
Procedury chirurgiczne i medyczne	126	0%
Zaburzenia naczyniowe	631	2%

W oparciu o dane z ChPL dla produktu leczniczego Hydroksyzinum VP [110] wskazano działania niepożądane dla hydroksyzyny wraz z częstością ich występowania:

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): sedacja, zmęczenie.
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): pobudzenie, splątanie, zawroty głowy, bezsenność, drżenie, nudności, złe samopoczucie, gorączka.

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): reakcje nadwrażliwości, dezorientacja, omamy, drgawki, dyskineza, zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, zaparcia, wymioty, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, świąd, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, pokrzywka, zapalenie skóry, zatrzymanie moczu.
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, wzmożona potliwość, utrwalona wysypka polekowa, ostra uogólniona osutka kropkowa, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona.
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): senność, ból głowy, komorowe zaburzenia rytmu serca (np. *torsade de pointes*), wydłużenie odstępu QT, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie wątroby.

6.2. Opis kwestionariuszy ICSI oraz ICPI

Tabela 11 przedstawia kwestionariusz ICSI (wskaźnik objawów *śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego* O'Leary-Sant; ang. *the interstitial cystitis symptom index*) [144]. Kwestionariusz ICSI tworzą cztery pytania dotyczące częstotliwości objawów. Do każdego z pytań przypisanych jest sześć odpowiedzi. W ramach każdego pytania, w zależności od odpowiedzi możliwe jest uzyskanie od 0 do 5 punktów. Wynik łączny uzyskuje się poprzez zsumowanie punktów z odpowiedzi na wszystkie pytania. Łączna liczba punktów w kwestionariuszu ICSI może wynosić od 0 do 20. Im większa liczba punktów, tym ma miejsce większe natężenie objawów *śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego*.

Tabela 11. Kwestionariusz ICSI (*The interstitial cystitis symptom index*)

Wersja angielskojęzyczna ¹	Wersja polskojęzyczna ²
The interstitial cystitis symptom index	Wskaźnik objawów <i>śródmieższowego zapalenia pęcherza moczowego</i>
During the past month:	W ciągu ostatniego miesiąca:
Q1. How often have you felt the strong need to urinate with little or no warning? 0. not at all 1. less than 1 time in 5 2. less than half the time 3. about half the time 4. more than half the time 5. almost always	Pytanie 1. Jak często odczuwałeś silną potrzebę oddania moczu bez ostrzeżenia lub z małym ostrzeżeniem? 0. nigdy 1. mniej niż 1 raz na 5 mikcji 2. mniej niż w przypadku połowy mikcji 3. mniej więcej w przypadku połowy mikcji 4. częściej niż w przypadku połowy mikcji 5. prawie zawsze
Q2. Have you had to urinate less than two hours after you finished urinating? 0. not at all 1. less than 1 time in 5 2. less than half the time 3. about half the time 4. more than half the time 5. almost always	Pytanie 2. Czy musiałeś oddać mocz w czasie krótszym niż dwie godziny po zakończeniu oddawania moczu? 0. nigdy 1. mniej niż 1 raz na 5 mikcji 2. mniej niż w przypadku połowy mikcji 3. mniej więcej w przypadku połowy mikcji 4. częściej niż w przypadku połowy mikcji 5. prawie zawsze
Q3. How often did you most typically get up at night to urinate? 0. none 1. once 2. two times 3. three times 4. four times 5. five or more times	Pytanie 3. Jak często wstawaleś w nocy, aby oddać mocz? 0. ani razu 1. raz 2. dwa razy 3. trzy razy 4. cztery razy 5. pięć lub więcej razy

Wersja angielskojęzyczna ¹	Wersja polskojęzyczna ²
The interstitial cystitis symptom index	Wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego
Q4. Have you experienced pain or burning in your bladder? 0. not at all 2. a few times 3. almost always 4. fairly often 5. usually	Pytanie 4. Czy odczuwałeś ból lub pieczenie w pęcherzu? 0. nie odczuwałem 2. kilka razy 3. prawie zawsze 4. dość często 5. prawie zawsze / przewlekłe odczuwanie

¹ Na podstawie Kasyan 2021 [144].

² Tłumaczenie własne autorów analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 12 przedstawia kwestionariusz ICPI (wskaźnik nasilenia problemów związanych ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego; ang. *the interstitial cystitis problem index*) [144]. Kwestionariusz ICPI tworzą cztery pytania dotyczące nasilenia problemów wynikających z objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego. Do każdego z pytań przypisanych jest pięć odpowiedzi. W ramach każdego pytania, w zależności od odpowiedzi możliwe jest uzyskanie od 0 do 4 punktów. Wynik łączny uzyskuje się poprzez zsumowanie punktów z odpowiedzi na wszystkie pytania. Łączna liczba punktów w kwestionariuszu ICPI może wynosić od 0 do 16. Im większa liczba punktów, tym ma miejsce większe nasilenie problemów związanych ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego.

Tabela 12. Kwestionariusz ICPI (*The interstitial cystitis problem index*)

Wersja angielskojęzyczna ¹	Wersja polskojęzyczna ²
The interstitial cystitis problem index	Wskaźnik nasilenia problemów związanych ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego
During the past month, how much has each of the following been a problem for you:	W jakim stopniu w ciągu ostatniego miesiąca każde z poniższych zdarzeń stanowiło dla Ciebie problem:
Q1. Frequent urination during the day? 0. no problem 1. very small problem 2. small problem 3. medium problem 4. big problem	Pytanie 1. Częste oddawanie moczu w ciągu dnia? 0. nie stanowiło problemu 1. bardzo mały problem 2. mały problem 3. średni problem 4. duży problem
Q2. Getting up at night to urinate? 0. no problem 1. very small problem 2. small problem 3. medium problem 4. big problem	Pytanie 2. Wstawanie w nocy, w celu oddania moczu? 0. nie stanowiło problemu 1. bardzo mały problem 2. mały problem 3. średni problem 4. duży problem
Q3. Need to urinate with little warning? 0. no problem 1. very small problem 2. small problem 3. medium problem 4. big problem	Pytanie 3. Potrzeba oddania moczu bez ostrzeżenia? 0. nie stanowiło problemu 1. bardzo mały problem 2. mały problem 3. średni problem 4. duży problem

Wersja angielskojęzyczna ¹	Wersja polskojęzyczna ²
The interstitial cystitis problem index	Wskaźnik nasilenia problemów związanych ze <i>śródmięszowym zapaleniem pęcherza moczowego</i>
Q4. Burning, pain, discomfort, or pressure in your bladder? 0. no problem 1. very small problem 2. small problem 3. medium problem 4. big problem	Pytanie 4. Pieczenie, ból, dyskomfort lub ucisk w pęcherzu? 0. nie stanowiło problemu 1. bardzo mały problem 2. mały problem 3. średni problem 4. duży problem

¹ Na podstawie Kasyan 2021 [144].

² Tłumaczenie własne autorów analizy problemu decyzyjnego.

6.3. Opis projektu programu lekowego

Opis projektu programu lekowego: **LECZENIE ŚRÓDMIĄSZOWEGO ZAPALENIA PĘCHERZA Z GLOMERULACJAMI LUB ZMIANAMI HUNNERA (ICD-10 N 30.1)**
– zapisy aktualne według stanu projektu programu lekowego na grudzień 2024 r.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji świadczeniobiorców do programu dokonuje konsylium wielodyscyplinarne (minimum lekarz urolog lub ginekolog oraz specjalista ds. leczenia bólu). 1. Kryteria kwalifikacji: Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria: - wiek 18 lat i powyżej; - rozpoznanie zespołu bólowego pęcherza/środmiaższowego zapalenia pęcherza kategorii 2B lub wyższej wg ESSIC, przy czym ostatnia cystoskopia z hydrodystrycją i badaniem anatomopatologicznym (jeśli wykonywano) nie mogą być starsze niż 12 msc. Nie ma możliwości kwalifikacji do programu pacjentów z glomerulacją i nie wykonana lub prawidłową biopsja pęcherza - całkowity wynik ≥ 11 według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI); - uzyskanie wyniku > 0 według kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI) w przypadku każdego z komponentów (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania mocz, nokturnia) oraz wyniku ≥ 3 przynajmniej dla jednego z komponentów kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI); - co najmniej 15 milikoj / dobę (≥ 45 milikoj w ciągu 3 k objętych dni)	1. Dawkowanie Zalecana dawka polisarczanu pentozanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę Kapsułki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku, popijając wodą	1. Badania przy kwalifikacji - Ukierunkowany wywiad lekarski: - ocena charakterystyki bólu (lokalizacja bólu, rodzaj bólu, stopień nasilenia bólu, czynniki nasilające ból); - identyfikacja czynników wywołujących i/lub nasilających ból (w tym dietetycznych); - występowanie objawów z dolnych dróg moczowych; - występowanie objawów związanych z narządami miednicy męskiej; - ocena nasilenia objawów według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI); - badanie fizykalne z badaniem neurologicznym, badaniem per rectum lub per vaginam; - badanie ogólne i bakteriologiczne moczu; - badanie cystoskopowe z hydrodystrycją diagnostyczną i oceną anatomopatologiczną (dopuszczalne jest badanieardiwalne nie starsze niż 12 miesięcy) i oceną wg ESSIC. 3-dniowy dzienniczek mikoji (ilość, objętość, czas mikoji, il objętości i natężenie parcia naglejących z lub bez nieprzyjemności w mocz, il objętości przyjmowanych płynów); - badania obrazowe zgodne z zaleceniami dla zespołu bólowego pęcherza moczowego / śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (m.in. badanie ultrasonograficzne i/lub rezonansj)

6) utrzymujący się przez co najmniej 12 miesięcy ból, uścisł lub dyskomfort miednicy, odczuwany jak mający związek z pęcherzem moczowym; 7) potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi i niesteroidowymi, przy czym leczenie trwało minimum 6 miesięcy; 8) wyłączenie innych jednostek chorobowych jako przyczyn dolegliwości (ból pęcherza moczowego, pęcherza na mocz, częstość oddawania moczu, nokturia); 9) negatywny wywiad w kierunku: pęcherza popromiennego, pęcherza neurogennego, nowotworów układu moczowo-płciowego; 10) ujemny wynik posiewu moczu.		2. Badania przy monitorowaniu – specjalista urolog 1) wywiad i badania: a) ocena charakterystyki bólu (lokalizacja bólu, rodzaj bólu, stopień nasilenia bólu, czynniki nasilające ból); b) identyfikacja czynników wywołujących i/lub nasilających ból (w tym dietetycznych); c) występowanie objawów z dolnych dróg moczowych; d) występowanie objawów związanych z narządami miednicy męskiej; 2) ocena nasilenia objawów według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary - Sant (kwestionariusz ICSI); 3) badanie fizykalne z badaniem neurourologicznym, badaniem <i>per rectum</i> lub <i>per vaginam</i>; 4) badanie ogólne i bakteriologiczne moczu; 5) 3 -dniowy daśmierzak młóki (ilość, objętość, czas młóki, ilość i natężenie parć nagłych z lub bez niestymulacji moczem, ilość przyjmowanych płynów); 6) badania obrazowe zgodne z zaleceniami dla zespołu bólowego pęcherza moczowego / śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (m.in. badanie ultrasonograficzne jamy moczowej). 3. Badania przy monitorowaniu – specjalista okulista 1) wywiad i badania; 2) badanie okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania mukopolisarioidalnej barwnikowej. 4. Monitorowanie leczenia: 3) Specjalista urolog
2. Kryteria unieszkodliwiający wyłączenie do programu: 1) Brak wyniku anatomiczno-funkcyjnego biopsji pęcherza lub wyniku prawidłowy dla postaci z glomerulopatią 2) Brak próby leczenia zachowawczego przez min 6 msc 3) Udokumentowany czas trwania choroby krótszy niż 12 msc 3. Określenie czasu leczenia w programie: 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeń ocy z programu – zgodnie z kryteriami wyłączenia. 4. Kryteria wyłączenia z programu: 1) brak poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii: wynik bez zmian lub większa liczba punktów według kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI) w porównaniu z wynikiem uzyskanym przy kwalifikacji do programu; 2) pogorszenie zarejestrowane w ciągu 2 kolejnych wizyt; pogorszenie definiowane jest jako liczba punktów według kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza		

możowego O'Leary-Sant (kwestionariusz K'SI)) wskaza o ≥ 1 w porównaniu z wynikami uzyskanym w poprzedniej wizycie; 3) zwiększenie całkowitej liczby milicji o więcej niż 10% w 3 dniowym dażniczku milicyjnym (w porównaniu do wartości wyjściowej) utrzymujące się podczas 2 kolejnych wizyt monitorujących; 4) nieprowadzenie dażniczki milicji; 5) nadwrażliwość na polisarzan pentozanu sodu lub na którykolwiek składnik substancji pomocniczej; 6) w przypadku stwierdzenia istotnych zmian okulistycznych (rozpoznanie mialopatii barwnikowej); 7) ciężka lub umiarkowana niewydolność nerek; 8) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.	a) celem wizyt kontrolnych jest ocena skuteczności oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych; b) wizyty kontrolne i monitorowanie leczenia co 3 miesiące (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania), przy czym pierwsze trzy wizyty odbywają się co 4 tygodnie 4) Specjalista okulista: a) celem wizyty jest badanie okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania mialopatii barwnikowej; b) pierwsza wizyta po 6 miesiącach stosowania polisarczanu pentozanu sodu; kolejne wizyty co 12 miesięcy (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania). 5. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na ządanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej u dostawcy przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	---

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Fenotypy bólu miednicy według klasyfikacji UPOINT.	14
Tabela 2. IC/BPS: Klasyfikacja ESSIC w oparciu o zmiany stwierdzone w cystoskopii z hydrodystensją i biopsji ściany pęcherza moczowego.	15
Tabela 3. Podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczące polisialczanu pentożanu sodu.	29
Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego elmiron®.	33
Tabela 5. Rekomendacje dotyczące refundacji polisialczanu pentożanu sodu.	37
Tabela 6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS.	43
Tabela 7. Informacje dotyczące działań niepożądanych amitryptyliny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA [98]. Data wyszukiwania 01.03.2024.	48
Tabela 8. Działania niepożądane amitryptyliny na podstawie bazy VigiAccess™ [105]. Data wyszukiwania 01.03.2024.	49
Tabela 9. Informacje dotyczące działań niepożądanych hydroksyzyny na podstawie okresowych raportów bezpieczeństwa PSUSA [99]. Data wyszukiwania 01.03.2024 r.	50
Tabela 10. Działania niepożądane hydroksyzyny na podstawie bazy VigiAccess™ [107]. Data wyszukiwania 01.03.2024 r.	51
Tabela 11. Kwestionariusz ICSI (<i>The interstitial cystitis symptom index</i>).	53
Tabela 12. Kwestionariusz ICPI (<i>The interstitial cystitis problem index</i>).	54

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z IC/BPS	26
---	----

9. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r. Dostęp https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160813_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, data dostępu 12.04.2024.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>, data dostępu 19.12.2024.
5. Charakterystyka produktu leczniczego elmiron® (polisulfian pentozanu sodu). Dostęp https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Elmiron-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu 12.04.2024.
6. Wykaz zarejestrowanych prezentacji produktu leczniczego elmiron®. Dostęp https://www.ema.europa.eu/pl/documents/all-authorized-presentations/Elmiron-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf, data dostępu 12.04.2024.
7. AOTMiT. Rekomendacja nr 28/2018 z dnia 4 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Elmiron® (pentosan polysulfate sodium), we wskazaniach: śródmięzszowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/REK/RP_28_2018_Elmiron-.pdf, data dostępu 12.04.2024.
8. AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydania zgód na refundację leku Elmiron® (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmięzszowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Dostęp http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/SRP/U_12_97_180326_stanowisko_29_Elmiron-im-port_docelowy.pdf, data dostępu 12.04.2024.
9. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. elmiron®. EMA/287422/2017. Dostęp https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Elmiron-epar-public-assessment-report_en.pdf, data dostępu 12.04.2024.
10. Gołąbek T, Przydacz M, Chłosta PL. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego/śródmięzszowego zapalenia pęcherza. Przegląd Urologiczny, Suplement 2019/3 (113): 1-8.
11. European Association of Urology 2024. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. <https://d36bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2024.pdf> accessed 25.11.2024.
12. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol. 2022;208(1):34-42. Dostęp [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/diagnosis-and-treatment-interstitial-of-cystitis/bladder-pain-syndrome-\(2022\)](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/diagnosis-and-treatment-interstitial-of-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2022)), data dostępu 12.04.2024.
13. Tirilapur SA, Birch JV, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. BJOG 2016; 124:e46–e72. Wersja polskojęzyczna (Tirilapur 2016 by MP) dostępna na stronie <https://www.mp.pl/ginekologia/wytyczne/rcog/172031.zespol-bolesnego-pecherza-moczowego>, data dostępu 12.04.2024.
14. Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J, Hanno P, Fraser MO, Homma Y, Garrido G, Gomes MJ, Elneil S, van de Merwe JP, Lin ATL, Tomoe H. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. NeuroUrol Urodyn. 2017 Apr;36(4):984-1008.

13. Cox A, Golde N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J*. 2016 May-Jun;10(5-6):E136-E153. Epub 2016 May 12.
16. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1390-4.
17. Clemens JQ, Brown SO and Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/ control study. *J Urol* 2008; 180: 1378.
18. Nickel JC, Christopher KP, John F et al. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2009; 181: 2555.
19. Berry SH, Hayes RD, Suttrop M et al. Health-related quality of life impact of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and other symptomatic disorders. *J Urol* 2009; 181: 90.
20. Lardieri A., Konkeli 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.
21. ██████████ Produkt leczniczy elmiron® (polisialczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera - analiza efektywności klinicznej. Kraków, grudzień 2024. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron®.
22. 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: 394.
23. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ et al. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case- control study. *Urology* 2007; 70: 343.
24. Tinicello DG and Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 91.
25. Nickel JC, Tripp D, Teal V et al. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177: 1832.
26. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *The Journal of urology* 2007; 177: 430-436.
27. Cunningham AR, Gu L, Dubinskaya A, De Hoedt, AM, Barbour KE, Kim J, Freedland SJ, Anger JT. Quality-of-life impact of interstitial cystitis and other pelvic pain syndromes. *Front. Pain Res*. 2023; 4: 1149783.
28. Wang JW, Liu JC, Meng LF, Zhang W, Liu XD, Zhang YG. Quality of life and related factors in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences* 2021, 53(4): 633-638.
29. Suskind AM, Berry SH, Suttrop MJ, Elliott MN, Hays RD, Ewing BA, Clemens JQ. Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities. *Quality of life research* 2013, 22: 1337-1341.
30. Ginkel CV, Martens F, Scholtes M, Heesakkers J, Janssen DA. Quality of Life and Treatment Modalities in Patients with Interstitial Cystitis: The Patients' Perspective. *Healthcare* 2024; 12: 466.
31. McKernan LC, Walsh CG, Reynolds WS, Crofford LJ, Dmochowski RR, Williams DA. Psychosocial co-morbidities in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): a systematic review. *NeuroUrol urodyn* 2018; 37(3): 926-941.
32. Główny Urząd Statystyczny. Stan i struktura ludności według wieku w latach 1989 - 2022. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/3468/16/1/1/tablica_1.xls, data dostępu 31.01.2024.
33. 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>.
34. 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).
35. AOTMiT. KOMUNIKAT W SPRAWIE OBOWIAZUJĄCEJ WYSOKOŚCI PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ. Dostęp <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat->

[prezesa-sotmit-w-sprawie-obowiazujacej-od-30-10-2023-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/](#), data dostępu 11.04.2024.

36. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol.* 1995 Dec;154(6):2035-7; discussion 2037-8.
37. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, McKinlay JB; Boston Area Community Health (BACH) Investigators. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int.* 2008 Jan;101(1):45-51. Epub 2007 Sep 13.
38. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):340-4. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.132. Epub 2011 Jun 16.
39. Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol.* 2011 Feb;29(1):103-8. doi: 10.1007/s00345-010-0536-4. Epub 2010 Mar 26.
40. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol.* 2003 Jan;173(1):98-102; discussion 102.
41. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):349-52.
42. Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical Phenotyping Does Not Differentiate Hunner Lesion Subtype of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Relook at the Role of Cystoscopy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;295(6):1341-1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2. Epub 2017 Apr 8. Review.
43. Ibrahim IA, Diokno AC, Killinger KA, Carrico DJ, Peters KM. Prevalence of self-reported interstitial cystitis (IC) and interstitial-cystitis-like symptoms among adult women in the community. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(2):489-95. Epub 2007 Mar 13.
44. Inoue Y, Mita K, Kakehashi M, Kato M, Usui T. Prevalence of painful bladder syndrome (PBS) symptoms in adult women in the general population in Japan. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(3):214-218. doi: 10.1002/nau.20638.
45. Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int.* 2000 Oct;86(6):634-7.
46. Lee MH, Lin AT, Kuo HC, Chen YF. Clinical Characteristic Picture and Impact of Symptoms on Quality of Life of Interstitial Cystitis Patients in Taiwan. *Low Urin Tract Symptoms.* 2014 Jan;6(1):20-25. doi: 10.1111/luts.12013. Epub 2013 Mar 14.
47. Lee MH, Chang KM, Tsai WC. Morbidity rate and medical utilization in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J.* 2018 Jul;29(7):1045-1050. doi: 10.1007/s00192-018-3374-x. Epub 2018 Mar 12.
48. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):139-43.
49. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A; Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study Group. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol.* 2003 Aug;174(2):381-3.
50. Lifford KL, Curhan GC. Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology.* 2009 Mar;73(3):494-8. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.053. Epub 2009 Jan 1.
51. Link CL, Pulliam SJ, Hanno PM, Hall SA, Eggers PW, Kusek JW, McKinlay JB. Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):599-606. doi: 10.1016/j.juro.2008.04.009. Epub 2008 Jun 12.
52. Loving S, Thomsen T, Jaszczak P, Nordling J. Female chronic pelvic pain is highly prevalent in Denmark. A cross-sectional population-based study with randomly selected participants. *Scand J Pain.* 2014 Apr 1;3(2):93-101. doi: 10.1016/j.sjpain.2013.12.002.
53. Mazeaud C, Rigaud J, Levesque A, Madec FX, Le Clerc QC, Wack M, Le Normand L, Riant T, Perrouin-Verbe MA. Stratification of Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome According to the Anatomical Bladder Capacity. *Urology.* 2019 Jan;123:87-92. doi: 10.1016/j.urology.2018.07.046. Epub 2018 Aug 28.
54. Morales-Solchaga G, Zubiaur-Libano C, Peri-Cusi L, Adot-Zurbano JM, Arlandis-Guzmán S, Franco-de Castro A, Castillejo C; Grupo de Investigación de Resultados en Salud en Urología Funcional y Urodinámica (Grupo IFU). Bladder pain syndrome: Prevalence and routine clinical practice in women attending functional urology and

- urodynamics units in Spain. *Actas Urol Esp.* 2019 Mar;43(2):62-70. doi: 10.1016/j.acuro.2018.06.004. Epub 2018 Sep 24. English, Spanish.
33. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology.* 2005 Nov;66(3):933-40.
36. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1973;64(2):73-7.
37. Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Herati AS, Sadek MA, Ruzimovsky M, Moldwin RM. Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU Int.* 2012 May;109(9):1356-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10481.x. Epub 2011 Aug 24.
38. Rosenberg MT, Hazzard M. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2231-4.
39. Song Y, Zhang W, Xu B, Hao L, Song J. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):22-5. doi: 10.1002/nuu.20513.
60. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttrop MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol.* 2013 Jan;189(1):141-5. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.088. Epub 2012 Nov 16.
61. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):803-8; discussion 809. Epub 2006 Aug 30.
62. Davis NF, Gnanapiragasam S, Thornhill JA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public. *Transl Androl Urol.* 2013 Oct;4(3):306-11. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.06.08. Review.
63. Fall M, Nordling J, Cervigni M, Dinis Oliveira P, Fariello J, Hanno P, Kåbjörn-Gustafsson C, Logadottir Y, Meijlink J, Mishra N, Moldwin R, Nasta L, Quaghebeur J, Ratner V, Sairanen J, Taneja R, Tomoe H, Ueda T, Wennevik G, Whitmore K, Wyndaele JJ, Zaitcev A. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol.* 2020 Feb 28:1-8. doi: 10.1080/21681805.2020.1730948. [Epub ahead of print]
64. Lukban JC, Parkin JV, Holzberg AS, Caraballo R, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Interstitial cystitis and pelvic floor dysfunction: a comprehensive review. *Pain Med.* 2001 Mar;2(1):60-71.
65. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Buttice S, Noventa M, Gizzo S, Valenti G, Rapisarda AMC, La Rosa VL, Magno C, Triolo O, Dandolu V. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;293(6):1341-1359. doi: 10.1007/s00404-017-4364-2. Epub 2017 Apr 8. Review.
66. Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. [Chronic pelvic pain: epidemiology and economic impact]. *Prog Urol.* 2010 Nov;20(12):872-83. doi: 10.1016/j.purol.2010.08.004. Epub 2010 Sep 29. Review. French.
67. Sung VW, Hampton BS. Epidemiology of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Sep;36(3):421-43. doi: 10.1016/j.obg.2009.08.002. Review.
68. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol.* 2019 Jun;26 Suppl 1:26-34. doi: 10.1111/iju.13971. Review.
69. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, Hilton L, Suttrop MJ, Clauw DJ, Clemens JQ. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):508-12.
70. Hakimi Z, Houbiers J, Pedersini R, Vietri J. The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. *Urology.* 2017 Jan;99:84-91.
71. Tung A, Hepp Z, Bansal A, Devine EB. Characterizing Health Care Utilization, Direct Costs, and Comorbidities Associated with Interstitial Cystitis: A Retrospective Claims Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Apr;23(4):474-482.
72. Wu EQ, Birnbaum H, Mareva M, Parece A, Huang Z, Mallett D, Taitel H. Interstitial Cystitis: Cost, treatment and comorbidities in an employed population. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(1):55-63.
73. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology.* 2008 May;71(5):776-80; discussion 780-1.

74. Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2009;16(1):4–16.
75. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol*. 2009;16(7):597–613.
76. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2013. *Int J Urol*. 2016 Jul;23(7):542–9.
77. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2013;193:857–62.
78. Hanno P, Cervigni M, Dinis P et al. Bladder Pain Syndrome. In Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds, *Bladder Pain Syndrome Incontinence*, 6th edn. Tokyo: International Consultation on Incontinence, 2016: 2203–2302. Dostęp https://www.ics.org/publications/ici_6/incontinence_6th_edition_2017_eBook_v2.pdf, data dostępu 11.04.2024.
79. Khullar V, Chermansky C, Tarcan T, Rahnama'i MS, Digesu A, Sahai A, Veit-Rubin N, Dmochowski R. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 1: ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn*. 2019 Dec;38 Suppl 3:566–570.
80. Khullar V, Digesu GA, Veit-Rubin N, Sahai A, Rahnama'i MS, Tarcan T, Chermansky C, Dmochowski R. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 2: ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn*. 2019 Dec;38 Suppl 3:571–581.
81. Esteban M, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Prieto L, Salinas J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of bladder pain syndrome. Spanish Urological Association consensus document. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2015;39(8): 463–72.
82. Bschiepfer T, Deggweiler R, Schultz-Lampel D, de Jong J, Gonsior A, Hensen J, Heßdörfer E, Kaftan BT, Kuhn A, Kunzendorf U, Lampel A, Landmesser A, Loch A, Moormann O, Müller B, Neuhaus J, Reich A, Roth R, Schumacher S, Strätmeyer R, Vahlensieck W, Wördehoff A, Mündler-Hensen B. [Diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC/PBS) : S2k guideline of the German Society of Urology]. *Urologe A*. 2019 Nov;58(11):1313–1323. Review. German. Erratum in: *Urologe A*. 2019 Dec;58(12):1498. PubMed PMID: 31639368.
83. Meijlink JM. Interstitial Cystitis Bladder Pain Syndrome Hunner Lesion. International Painful Bladder Foundation. 2023. Dostęp online: <https://www.painful-bladder.org/archive/IPBF%20Brochure%20IC-BPS%20Diagnosis-Treatment>, data dostępu 12.03.2024.
84. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>, data dostępu 03.2024.
85. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <https://www.health.gov.au/>, data dostępu 03.2024.
86. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>, data dostępu 03.2024.
87. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>, data dostępu 03.2024.
88. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>, data dostępu 03.2024.
89. AWMMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>, data dostępu 03.2024.
90. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>, data dostępu 03.2024.
91. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>, data dostępu 03.2024.
92. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>, data dostępu 03.2024.
93. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>, data dostępu 03.2024.
94. PHARMAC: Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) decisions. Dostęp online <https://pharmac.govt.nz/>, data dostępu 03.2024.
95. NICE. Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome. Technology appraisal guidance [TA610] Published date: 13 November 2019. Dostęp online <https://www.nice.org.uk/guidance/ta610/chapter/1-Recommendations>, data dostępu 11.04.2024.
96. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pentosan polysulfate sodium 100mg hard capsules (Elmiron®). SMC2194. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4886/pentosan-Elmiron-final-october-2019-for-website.pdf>, data dostępu 11.04.2024.

97. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. ELMIRON® 100 mg, gélule. Avis, 31 janvier 2018. Dostęp online https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16342_ELMIRON®_PIC_INS_Avis3_CT16342.pdf, data dostępu 11.04.2024.
98. EMA. European Medicines Agency 2024, wyszukiwanie dla hasła „Amitriptyline” <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>, data dostępu 19.12.2024.
99. EMA. European Medicines Agency 2024, wyszukiwanie dla hasła „Hydroxyzine” <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>, data dostępu 19.12.2024.
100. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00000168/201501, 2015, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00000168-201501>, data dostępu 01.03.2024.
101. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00010374/202101, 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00010374-202101>, data dostępu 01.03.2024.
102. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00010374/201801, 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00010374-201801>, data dostępu 01.03.2024.
103. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00000170/202101, 2021, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00000170-202101>, data dostępu 01.03.2024.
104. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00000170/201501, 2015, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00000170-201501>, data dostępu 01.03.2024.
105. WHO. <http://www.vigiaccess.org/>, wyszukiwanie dla hasła: „Amitriptyline”, data dostępu 01.03.2024.
106. EMA. Periodic safety update report single assessment, PSUSA/00001696/202011, 2021 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00001696-202011>, data dostępu 01.03.2024.
107. WHO <http://www.vigiaccess.org/>, wyszukiwanie dla hasła: „Hydroxyzine”, data dostępu 01.03.2024.
108. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Amitriptylinum VP, 10 mg, tabletki powlekane. Dostęp online http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amitriptylinum_VP_tabl_powl_10mg.pdf, data dostępu 04.03.2024.
109. URPL. Charakterystyka produktu leczniczego Amitriptylinum VP, 25 mg, tabletki powlekane. Dostęp online http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amitriptylinum_VP_tabl_powl_25mg.pdf, data dostępu 31.01.2024.
110. Charakterystyka produktu leczniczego Hydroxyzinum VP, 10 mg, tabletki powlekane, Hydroxyzinum VP, 25 mg, tabletki powlekane, dostęp online <https://rejestrzeczadrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3000/characteristic>, data dostępu 04.03.2024.
111. Medycyna Praktyczna. Preparaty zawierające: Amitriptylina. Dostęp online <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/37734,Amitriptylinum-VP-tabletki-powlekane>, data dostępu 19.12.2024.
112. Medycyna Praktyczna. Opis substancji: Amitriptylina. Dostęp online <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=86>, data dostępu 19.12.2024.
113. Medycyna Praktyczna. Preparaty zawierające: Hydroksyzyna. Dostęp online <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/91420,Hydroxyzinum-VP-tabletki-powlekane@cena>, data dostępu 19.12.2024.
114. Medycyna Praktyczna. Opis substancji: Hydroksyzyna. Dostęp online Dostęp online <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=379>, data dostępu 12.03.2024.
115. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 1997;30:39-43.
116. Pape J, Falconi Gc, De Mattos Lourenco TR, Doumouchsis SK, Betschart C. Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *Int Urogynecol J*. 2019 Nov;30(11):1793-1803.
117. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int*. 2018 Nov;122(5):729-743.
118. O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J: The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49: 58.
119. [REDACTED] Produkt leczniczy elmiron® (polisulfian pentozanu sodu) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo zmian Hunnery – analiza wpływu na budżet. Kraków, wrzesień 2020 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron®. Wersja analizy z nieupublicznionymi

- danymi poufnymi dostępna jest na stronie BIP AOTMiT:
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/AWA/96_AWA_OT.4231.32.2021_Elmiron®_BIA.pdf, data dostępu 31.01.2024.
120. Chłosta P, Dobrogowski J, Mastalerz-Migas A, Radziszewski P, Rechberger T: Interdyscyplinarny konsensus odnośnie niezaspokojonych potrzeb i możliwości leczenia pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza w Polsce. Medical Guidelines Grudzień 2020; ISSN 2300-813X: 1-12.
121. European Medicines Agency (EMA). Orphan medicine. Dostęp online <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/orphan-medicine>, data dostępu 12.03.2024.
122. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouché P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol. 2008;53(1):60-67.
123. Siedlak A, Kułakowska A, Lepczyński B, Kłakowicz P, Lechowski S: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis - literature review. Journal of Education, Health and Sport 2023; 13(1): 63-66, data dostępu 26.01.2024
124. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Elmiron® (pentozanu wielosulfian sodowy) w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/SBP/U_39_230_23082021_s_104_Elmiron®_pentozanu%20wielosulfian%20sodowy_w_ref_racz_REOPTR.pdf, data dostępu 11.04.2024.
125. Rekomendacja nr 104/2021 z dnia 24 sierpnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Elmiron® (pentozanu wielosulfian sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/REK/2021_08_24_BP_rekomendacja_nr_104_2021_Elmiron®_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf, data dostępu 11.04.2024.
126. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pentosano polisulfato de sodio (Elmiron®) en el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_14-2021-Elmiron®.pdf, data dostępu 11.04.2024.
127. NCPE. Rapid Review Complete: Pentosan Polysulfate Sodium (PPS) (Elmiron®). <https://www.ncpe.ie/pentosan-polysulfate-sodium-pps-Elmiron®/>, data dostępu 11.04.2024.
128. NHCE. Pentosan polysulfate sodium (Elmiron®) for the treatment of bladder pain syndrome characterized by either glomerulations or Hunner's lesions. <https://english.zorginstituutnederland.nl/publicaties/reports/2020/04/28/cys-assessment-of-pentosan-polysulfate-sodium-Elmiron®>, data dostępu 11.04.2024.
129. MARKET ACCESS RADAR (MAR), an Intelligent Market Access Database & Repository, <https://marketaccess-radar.com/>. Data dostępu 30.01.2024.
130. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Elmiron® (pentozanu wielosulfian sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.32.2021. Data ukończenia: 13 sierpnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/AWA/96_AW_4231_32_2021_Elmiron®_BIP_REOPTR.pdf, data dostępu 31.01.2024.
131. Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyspecjalistyczne. Dostęp online <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-68-2024-dsoz-7789.html>, data dostępu 18.10.2024.
132. Statystyki NFZ. Grupa JGP: L21 KOMPLEKSOWE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO Z WYTWORZENIEM PRZETOKI. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=B&S.Name=L21+KOMPLEKSOWE+ZABIEGI+P%C4%9BCHERZA+MOCZOWEGO+Z+WYTWORZENIEM+PRZETOKI+&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=MedicalData&search=true&S>, data dostępu 11.04.2024.
133. Statystyki NFZ. Grupa JGP: L22 DUŻE OTWARTE ZABIEGI NA PĘCHERZU MOCZOWYM, W TYM PLASTYKA. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=B&S.Name=L22+DU%Z%C5%BBE+OTWARTE+ZABIEGI+NA+P%C4%9BCHERZU+MOCZOWYM%2C+W+TYM+PLASTYKA+&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=MedicalData&search=true&S>, data dostępu 11.04.2024

134. Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ 11.01.2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-2-2024dsoz,7743.html>, data dostępu 18.10.2024.
135. Statystyki NFZ. Grupa JGP: L30 MAŁE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=&S.Name=L30+MA%C3%81E+ZABIEGI+P%C4%98CHERZA+MOCZOWEGO+%&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=MedicalData&search=true#>, data dostępu 10.04.2024.
136. Medycyna Praktyczna. Opis substancji: duloksetyna. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4440>, data dostępu 12.03.2024.
137. Hanno PM., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1989; 141: 846.
138. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. J Urol 2010; 183: 1833-188.
139. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkln D, Diokno AC, Hardy C, Landis JR, Mayer R, Madigan R, Messing EM, Peters K, Theoharides TC, Warren J, Wein AJ, Steers W, Kusek JW, Nyberg LM. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol 2003; 170(3):810-3.
140. Theoharides TC. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994 Feb;21(1):113-9.
141. Oravisto KJ, et al. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. Eur Urol 1976; 2: 82.
142. Forsell T, et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol 1996; 155: 1591.
143. Moran PA, et al. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999; 39: 468.
144. 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(2):201-207.
145. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1630709283>. Data dostępu 16.04.2024.
146. Neuromodulacja krzyżowa. <https://www.szpitalkelezna.pl/blog/kobieta/neuromodulacja-krzyzowa>, data dostępu 17.04.2024.
147. [REDACTED] Produkt leczniczy elmiron® (polisioarzan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiężowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera – analiza wpływu na budżet. Kraków, grudzień 2024 r. Praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego elmiron®.
148. KOMUNIKAT MINISTRA ZDROWIA w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 30 września 2024. <https://www.gov.pl/attachment/7148b3b0-670c-4ba1-896e-73b368bfb880>, data dostępu 21.10.2024.
149. National Institute for Clinical Excellence. NICE citizens council report ultra orphan drugs. London: NICE; 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf_NBK401721.pdf,
150. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions. Dostęp online <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>, data dostępu 22.06.2020.,
151. Schuller Y., Hollak C.E.M. & Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. Orphanet J Rare Dis 10, 92 (2015).
152. Richter T., Janoudi G., Amegatse W. et al. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. Orphanet J Rare Dis 13, 15 (2018).
153. Bob Philips, C.B., Dave Sackett, Doug Badenouch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009. Access date February 2014. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>, data dostępu 25.11.2024.