



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Elmiron
(wielosiarczan pentozanu sodu)
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.423.1.30.2025

Data ukończenia: 17 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Norameda UAB

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BPS	Zespół bolesnego pęcherza (painful bladder syndrome)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (best supportive care)
BTX-A	Toksyna botulinowa typu A
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	Cyklosporyna A
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUA	Canadian Urological Association
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMSO	Dimetylosulfotlenek
EAU	European Association of Urology
EAU	European Urogynaecological Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (European Public Assessment Report)
ERG	Evidence Review Group
ESSIC	Europejskie Towarzystwo Badań nad Śródmiąższowym Zapaleniem Pęcherza (European Society for the Study of Interstitial Cystitis)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GRA	Skala ogólnej poprawy w ocenie pacjenta (global response assessment)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA/CS	Kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IC	Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (interstitial cystitis)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICSI	Wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (ang. IC Symptom Index)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Typ analizy zgodny z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (numer needed to treat)
NR	Nie uzyskano (not reached)
OAB	Nadreaktywny pęcherz moczowy (overactive bladder)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBPS	pierwotny zespół bólowy pęcherza (primary bladder pain syndrome)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPS	wielosiarczan pentozanu sodu
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RC	cystektomia (radical cystectomy)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (<i>risk difference</i>)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNM	Neuromodulacja nerwów krzyżowych (sacra neuromodulation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.3. Komentarz Agencji	45
5. Ocena analizy ekonomicznej	48

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	74
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
10.	Kluczowe informacje i wnioski	78
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
12.	Źródła	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.04.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.278.2025.17.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

bene-Arzneimittel GmbH

Herterichstr. 1 – 3

81479 Munich

Niemcy

Wnioskodawca

Norameda Polska Sp. z o.o.

ul. Kilińskiego 20

05-500 Piaseczno

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.04.2025 r., znak PLR.4500.278.2025.17.ZLE (data wpływu do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, GTIN: 04260078520176

w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.06.2025 r., znak pisma OT.423.1.30.2025.4.KO Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera – analiza efektywności klinicznej, ██████████, ██████████, Kraków 2024
- Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera – analiza problemu decyzyjnego, ██████████, ██████████, Kraków 2024
- Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera – analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Kraków 2024
- Produkt leczniczy elmiron (polisarczan pentozanu sodu) w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera – analiza wpływu na budżet, ██████████, ██████████, Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego elmiron® (pentozanu wielosarczan sodowy) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10: N30.1)”, w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.30.2025.4.KO, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków 2025

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, GTIN: 04260078520176
Kod ATC	kod ATC: G04BX15 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w urologii, inne leki stosowane w urologii
Substancja czynna	wielosiarczan pentozanu sodu
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Hipotetyczny mechanizm działania polisiarczanu pentozanu sodu obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza. Wiązanie glikozaminoglikanów z błoną śluzową pęcherza zmniejsza przyleganie bakterii do wewnętrznej powierzchni pęcherza, wskutek czego następuje również zmniejszenie częstości zakażeń. Zakłada się, że rolę odgrywać może tutaj potencjalna funkcja barierowa polisiarczanu pentozanu sodu zamiast uszkodzonej błony śluzowej nabłonka pęcherza moczowego oraz działanie przeciwzapalne polisiarczanu pentozanu sodu
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozpoznanie zespołu bolesnego pęcherza/śródmiaższowego zapalenia pęcherza kategorii 2B lub wyższej wg ESSIC, przy czym ostatnia cystoskopia z hydrodystensją i badaniem anatomopatologicznym (jeśli wykonywano) nie mogą być starsza niż 12 miesięcy. Nie ma możliwości kwalifikacji do programu pacjenta z glomerulacjami i nie wykonana lub prawidłową biopsja pęcherza; 3) całkowity wynik ≥ 11 według wskaźnika objawów śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary -Sant (kwestionariusz ICSI); 4) uzyskanie wyniku > 0 według kwestionariusza śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary - Sant (kwestionariusz ICSI) w przypadku każdego z komponentów (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania moczu, nokturia) oraz wyniku ≥ 3 przynajmniej dla jednego z komponentów kwestionariusza śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary - Sant (kwestionariusz ICSI); 5) co najmniej 15 mikcji / dobę (≥ 45 mikcji w ciągu 3 kolejnych dni); 6) utrzymujący się przez co najmniej 12 miesięcy ból, ucisk lub dyskomfort miednicy, odczuwany jak mający związek z pęcherzem moczowym; 7) Potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, przy czym leczenie trwało min 6 miesięcy; 8) wykluczenie innych jednostek chorobowych, jako przyczyn dolegliwości (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania moczu, nokturia); 9) negatywny wywiad w kierunku: pęcherza popromiennego, pęcherza neurogennego, nowotworów układu moczowo - płciowego; 10) ujemny wynik posiewu moczu 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL Wszystkie powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających

	<i>badan klinicznych pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</i>
Dawkowanie	ChPL <u>Osoby dorosłe</u> Zalecana dawka polisiarczanu pentożanu sodu wynosi 300 mg/dobę w postaci jednej kapsułki 100 mg przyjmowanej doustnie trzy razy na dobę. 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. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> Nie prowadzono szczegółowych badań polisiarczanu pentożanu sodu w szczególnych grupach pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku bądź pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U tych pacjentów nie jest konieczna modyfikacja dawki. Program lekowy Maksymalna dawka polisiarczanu pentożanu 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.

Źródło: ChPL Elmiron (data dostępu 10.06.2025 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1189/001 EU/1/17/1189/002 EU/1/17/1189/003 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.06.2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.01.2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierociego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Elmiron (data dostępu 10.06.2025 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Elmiron podlegał ocenie Agencji dwukrotnie: w 2021 r. w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)” oraz w 2018 r. w ramach importu docelowego w zakresie zasadności wydawania zgód na refundację w dwóch wskazaniach: pęcherz nadreaktywny i śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego.

W 2021 roku Rada Przejrzystości (nr 104/2021³) uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron we wskazaniu zbliżonym do ocenianego, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego ICD-10 N30.1”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie (szczegółowe omówienie różnic w zakresie obecnie ocenianego wskazania oraz wskazania podlegającego ocenie w 2021 r. przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2). Jako główne argumenty decyzji Rady Przejrzystości przytoczono, że Elmiron jest skuteczny tylko u części chorych z zespołem bolesnego pęcherza, jednocześnie wypełniając niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz, że płatnik publiczny nie powinien płacić za stosowanie leku u chorych, u których jest on nieskuteczny. Z kolei Prezes Agencji (nr 104/2021⁴) wydał warunkowo negatywną rekomendację

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/096/SRP/U_39_230_23082021_s_104_Elmiron_pentożanu%20wielosiarczan%20sodowy_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

⁴https://bip.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

w powyższym wskazaniu, podając jako główne uzasadnienie rekomendacji niepewności związane z wyborem alternatywnej technologii medycznej, oszacowanie wskaźnika opłacalności oraz populacji docelowej. Prezes Agencji wskazał na ewentualną zasadność finansowania pod warunkiem

Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 29/2018)⁵, jak i Rekomendacja Prezesa (28/2018)⁶ były pozytywne we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. W uzasadnieniu stanowiska RP i Rekomendacji wskazano, iż polisiarczan pentożanu sodu rekomendowany jest przez światowe wytyczne. Natomiast odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej podkreślono, iż dowody są nieliczne, a ponadto w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników. We wskazaniu pęcherz nadreaktywny zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne. W uzasadnieniu wskazano na brak dowodów naukowych i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w tym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron (pentożanu wielosiarczan sodowy), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, kod EAN: 04260078520176, w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Reakcję na leczenie polisiarczanem pentożanu 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. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Skuteczność leku względem placebo wykazano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych po 3 mies. (Mulholland 1990, Parsons 1993) oraz po 6 mies. w niewielkim i niekompletnym badaniu (Sant 2003). Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. (OR = 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93). Wnioskodawca zdecydował o dodatkowym przeprowadzeniu dwóch analiz wrażliwości, w których uwzględnił dwa randomizowane badania kliniczne nie spełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji oraz populacji (Parsons 1987 oraz Nickel 2015). Metaanaliza 5 badań wykazała znamiennej różnicę na korzyść interwencji wnioskowanej w zakresie ogólnej poprawy w ocenie pacjenta i 2 skalach nasilenia objawów. Zidentyfikowano też 5 przeglądów systematycznych (Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Snatos 2018 oraz Vanophoven 2019), które wskazują, że zastosowanie polisiarczanu pentożanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale chorzy wymagają okresowej kontroli okulistyki. Cena leku jest [redacted] w innych krajach. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY. Odnaleziono 5 rekomendacji: 4 pozytywne (NICE 2019, NHS 2019, HAS 2018, Zorginstituut Nederland 2020) oraz 1 negatywną (NCPE 2019). Pozytywne rekomendacje NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS jest nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC. Irlandzka Agencja nie zarekomendowała objęcia refundacją leku Elmiron we wnioskowanej cenie (NCPE 2019). <u>Główne argumenty decyzji:</u> 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.
Rekomendacja nr 104/2021 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 24 sierpnia 2021 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Elmiron (pentożanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)” na zaproponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie:</u> Na przedstawione rozstrzygnięcie w znacznej mierze wpływają niepewności związane z wyborem alternatywnej technologii medycznej, oszacowanie wskaźnika opłacalności oraz populacji docelowej. Wynik analizy ekonomicznej, pomimo, że wskazuje na efektywność kosztową (ICUR wynosił 105 620 PLN/QALY)

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/SRP/U_12_97_180326_stanowisko_29_Elmiron_import_docelowy.pdf

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/024/REK/RP_28_2018_elmiron.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	jest obarczony niepewnością ze względu na przyjęcie braku skuteczności dla BSC oraz przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie. W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przeprowadził dodatkowe oszacowania uwzględniające skuteczność BSC oraz zlikwidowanie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie. Pomimo faktu, iż w nowym wariancie wnioskowana technologia pozostała efektywna kosztowo (140 678 PLN/QALY) to wzrost wartości ICUR na poziomie 33% wskazuje na wrażliwość tego parametru, a w związku poddaje pod wątpliwość przedstawiony model oraz złożone analizy. Wyniki przedstawione w ramach analizy wpływu na budżet również mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości. Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Przede wszystkim podkreśla się wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartymi na konsensusie ekspertów. Podkreślając trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy. Do powyższych ograniczeń należy jeszcze dołożyć niepewność dotyczącą wyników analizy klinicznej, takie jak uwzględnienie w analizie głównej wieloczynnikowego badania Sant 2003, które nie dostarcza wszystkich danych z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne. Ograniczeniem są również różnice w czasie leczenia w badaniach włączonych do metaanalizy, który jednocześnie jest zbyt krótki by móc ocenić względną długotrwałą skuteczność wnioskowanej interwencji. Dodatkowo należy wskazać wątpliwość co do wyboru komparatora. Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC (ang. best supportive care), które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii. 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, nieznana wielkość populacji) Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność finansowania wnioskowanej technologii pod warunkiem [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] Wnioskowanie dotyczące pozytywnego efektu klinicznego jest zbieżne z Rekomendacją Prezesa (28/2018), która pozytywnie odnosiła się do finansowania w ramach importu docelowego leku Elmiron we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Podkreślono w niej jednak, iż dowody są nieliczne, a w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników. Ponadto, rekomendacja w trybie importu docelowego ma jednak inny, indywidualny kontekst kliniczny i odnosi się do ograniczonego odsetka pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2018 z dnia 26 marca 2018 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki à 0,1 g, we wskazaniu: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego oraz za niezasadne we wskazaniu: pęcherz nadreaktywny. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Mechanizm działania Elmironu (polisiarczanu pentozanu sodu – PPS) polega na jego wiązaniu z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza moczowego i uzupełnianie niedoboru glikozoaminoglikanów, które tworzą warstwę ochronną dla jego śluzówki. Metaanaliza Hanno PM i wsp. J.Urol 2011 pięciu randomizowanych badań wykazała statystycznie istotne kliniczne działanie PPS w zespole bolesnego pęcherza (RR 1,69, 95%, CI 1,16-2,46). Wprawdzie wykazano, że bardziej skuteczna była cyklosporyna A, ale jest to lek immunosupresyjny, związany z wieloma działaniami niepożądanymi. Brak jest dowodów skuteczności Elmironu w zespole nadreaktywnego pęcherza. Elmiron jest bezpieczny a jego najczęstsze działania niepożądane są niewielkie i ograniczają się do bólów głowy i nudności. Rzadko występuje wypadanie włosów (odwracalne) i podwyższenie enzymów wątrobowych. Z uwagi na słabe działanie przeciwzakrzepowe, nie powinno się go stosować u ludzi z ciężkimi krwawieniami. Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje kliniczne towarzystw/agencji HTA (europejskie EAU 2016, japońskie JUA 2016, amerykańskie AUA 2015 IC, międzynarodowe ICUD 2013), zalecające PPS w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego. Tylko wytyczne brytyjskich towarzystw ginekologicznych BSUG i RCOG 2016 nie rekomendują leczenia PSS w BPS/IC zespole bolesnego pęcherza. (...) Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną (HAS), dotyczącą stosowania produktu Elmiron w leczeniu BPS. <u>Główne argumenty decyzji</u> Dowody naukowe wskazują na korzystne działanie Elmironu w BPS/IC i przynajmniej 4 towarzystwa międzynarodowe rekomendują Elmiron a HAS zarekomendował jego refundację. Także FDA zarejestrowało Elmiron w BPS/IC. Elmiron jest drugim rzutem leczenia farmakologicznego, po nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych, przeciwalergicznych (hydroksyzyna) i przeciwbólowych/przeciwzapalnych. Brak jest dowodów działania substancji czynnej pentosan polysulfate sodium w zespole nadreaktywnego pęcherza.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, rozpoznanie śródmiąższowego zapalenia pęcherza „musi być postawione na podstawie obrazu klinicznego, badania cystoskopowego (wraz z fotografią dokumentującą obraz zmian patologicznych w pęcherzu moczowym), a także po uzyskaniu wyniku oceny patomorfologicznej biopsji pęcherza moczowego z cechami zapalenia śródmiąższowego. W takich przypadkach leczenie 3-miesięczne w dawce 100 mg/3 x dz. powinno być refundowane. W razie braku odpowiedzi na leczenie podawanie Elmironu należy przerwać”.
Rekomendacja nr 28/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki á 0,1g we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Natomiast we wskazaniu pęcherz nadreaktywny Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elmiron (pentosan polysulfate sodium), kapsułki á 0,1g. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne wyłącznie we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS). Analizę skuteczności ocenianej technologii we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego oparto na jednym przeglądzie systematycznym (Dimitrakov 2007) oraz dwóch badaniach (Nickel 2015; Sairanen 2009). (...) Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pentosan polysulfate sodium we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego są nieliczne, a ponadto w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników. Aktualne wytyczne kliniczne wskazują na pentosan polysulfate sodium jako na jedną z wielu opcji terapeutycznych we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku tego wskazania aktualnie brak jest refundowanych produktów leczniczych. Finansowanie produktu Elmiron pozwoli tym samym na poszerzenie panelu opcji terapeutycznych dla pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego. (...) Opinie ekspertów klinicznych dotyczących finansowania ocenianej technologii w analizowanych wskazaniach są niejednoznaczne. Eksperci wskazują na zasadność finansowania Elmironu we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Natomiast zdaniem jednego z ekspertów do finansowania opiniowanej technologii w zakresie pęcherza nadreaktywnego należy podchodzić z ostrożnością z uwagi na ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia pęcherza nadreaktywnego z zastosowaniem PPS.

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

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

[illegible]

Wnioskowanie wskazanie

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia określone w zapisach PL proponowanego w ramach aktualnej oceny oraz przeprowadzonej w 2021 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zakres wnioskowanego wskazania – przedmiotowa ocena AOTMiT vs ocena AOTMiT z 2021 r.

Ocena AOTMiT	Rok oceny	
	2025 r. (aktualna ocena)	2021 r.
Wnioskowane wskazanie		
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) <i>wiek ≥ 18 lat;</i> 2) <i>rozpoznanie zespołu bolesnego pęcherza/śródmięszkowego zapalenia pęcherza kategorii 2B lub wyższej wg ESSIC, przy czym ostatnia</i>	

Ocena AOTMiT	Rok oceny	
	2025 r. (aktualna ocena)	2021 r.
	cystoskopia z hydrodystensją i badaniem anatomopatologicznym (jeśli wykonywano) nie mogą być starsza niż 12 miesięcy. Nie ma możliwości kwalifikacji do programu pacjenta z glomerulacjami i nie wykonaną lub prawidłową biopsja pęcherza; 3) całkowity wynik ≥ 11 według wskaźnika objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI); 4) 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 moczu, nokturia) oraz wyniku ≥ 3 przynajmniej dla jednego z komponentów kwestionariusza śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI); 5) co najmniej 15 mikcji / dobę (≥ 45 mikcji w ciągu 3 kolejnych dni); 6) utrzymujący się przez co najmniej 12 miesięcy ból, ucisk lub dyskomfort miednicy, odczuwany jak mający związek z pęcherzem moczowym; 7) Potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, przy czym leczenie trwało min 6 miesięcy; 8) wykluczenie innych jednostek chorobowych, jako przyczyn dolegliwości (ból pęcherza moczowego, parcie na mocz, częstość oddawania moczu, nokturia); 9) negatywny wywiad w kierunku: pęcherza popromiennego, pęcherza neurogennego, nowotworów układu moczowo - pęciowego; 10) ujemny wynik posiewu moczu 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL Wszystkie powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie (...)	
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) brak wyniku anatomopatologicznego biopsji pęcherza lub wynik prawidłowy dla postaci z glomerulacjami; 2) brak próby leczenia zachowawczego przez min 6 miesięcy; 3) udokumentowany czas trwania choroby krótszy niż 12 miesięcy	
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 moczowego O'Leary-Sant (kwestionariusz ICSI) większa o ≥ 1 w porównaniu z wynikiem uzyskanym w poprzedniej wizycie;	

Ocena AOTMiT	Rok oceny	
	2025 r. (aktualna ocena)	2021 r.
	3) 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; 4) nieprowadzenie dzienniczka mikcji; 5) nadwrażliwość na polisiarczan pentożanu sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) w przypadku stwierdzenia istotnych zmian okulistycznych (rozpoznanie makulopatii barwnikowej); 7) ciąża lub karmienie piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.	

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

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

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż aktualnie brak jest refundowanych leków we wnioskowanym wskazaniu. Wobec powyższego produkt Elmiron, jako tworzący nową grupę limitową, będzie wyznaczać podstawę limitu w grupie.

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

Instrument dzielenia ryzyka

W ramach oceny przeprowadzonej w 2021 r.

Zarówno w stanowisku Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji wydanych dla powyższej oceny wskazano na konieczność zaimplementowania mechanizmu RSS, uwzględniającego

3.2. Problem zdrowotny

Zespół bolesnego pęcherza moczowego ICD-10: N30.1

Definicja

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

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

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

Etiologia

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

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

Epidemiologia

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

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

Objawy i rozpoznanie

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

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

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

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

Źródło: OT.4311.8.2018

Rokowanie

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

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

Źródło: Vasudevan 2016

Źródło: OT.4231.32.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: N30.1 – Zespół bolesnego pęcherza moczowego wyniosła w latach 2022-2024 odpowiednio 1 436 w 2022 r., 1 507 w 2023 r., 1 524 w 2024 r. oraz 560 w pierwszej połowie 2025 r.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność dorosłych pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: N30.1 Zespół bolesnego pęcherza moczowego [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ, 30.06.2025]

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
N30.1	1 381	1 299	1 409	1 580	1 274	1 470	1 436	1 507	1 524	560

*dane za pierwszą połowę roku

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2022-2024 zrealizowano recepty na 5 pełnopłatnych opakowań leku Elmiron.

Tabela 7. Liczba i wartość pełnopłatnych recept na lek Elmiron [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ, 30.06.2025]

Rok	Poziom odpłatności	Populacja	Liczba opakowań	Koszt [PLN]
2022	Pełnopłatny	2	3	9 836,88
2023	Pełnopłatny	1	1	3 175,00
2024	Pełnopłatny	1	1	3 490,00

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 14.07.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Elmiron podlegał ocenie Agencji w 2021 r., do analizy włączono dokumenty opublikowane po dacie wyszukiwania tj. 03.08.2021 r. Przeszukano następujące źródła:

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

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych opublikowane po 03.08.2021 r.: European Association of Urology (EAU) z 2025 r., Canadian Urological Association (CUA) z 2025 r., International Continence Society – International Consultation on Urological Diseases (ICS-ICUD) z 2023 r. oraz American Urological Association (AUA) z 2022 r.

We wszystkich dokumentach wskazuje się na możliwość stosowania PPS, przy czym wytyczne nie są jednoznaczne w kwestii jego skuteczności i bezpieczeństwa. Ze względu na możliwość występowania makulopatii barwnikowej podkreśla się konieczność oceny okulistycznej przed rozpoczęciem terapii, omówienie z pacjentem potencjalnych korzyści i ryzyka oraz w przypadku decyzji o rozpoczęciu terapii, obserwację i badania podczas stosowania leczenia.

Najnowsze wytyczne europejskie (EAU 2025) wymieniają PPS jako terapię skuteczną w leczeniu bólu i objawów związanych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego.

Natomiast wytyczne kanadyjskie (CUA 2025) warunkowo odradzają stosowanie PPS w porównaniu ze standardowym leczeniem, wskazując, że pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku i korzyściach ze stosowania PPS oraz o tym, że terapia PPS wiąże się z potencjalnym ryzykiem uszkodzenia wzroku.

W obszernym opracowaniu dotyczącym schorzeń związanych z nietrzymaniem moczu ICS-ICUD 2023 w rozdziale dot. IC/BPS wskazano na niską jakość dowodów i brak możliwości wydania wiążącej rekomendacji co do stosowania PPS.

W wytycznych amerykańskich (AUA 2022) w zakresie farmakoterapii doustnej, amitryptylina, cymetydyna, hydroksyzyna lub PPS wymienione są jako leki, które mogą być podawane jako leki doustne drugiego rzutu (po terapiach behawioralnych/niefarmakologicznych). Przy czym lekarze powinni poinformować pacjentów rozważających PPS o potencjalnym ryzyku uszkodzenia siatkówki i działań niepożądanych związanych ze wzrokiem. Ponadto zgodnie z przedstawionym algorytmem postępowania, w przypadku wykrycia zmian Hunnera należy stosować fulgurację (z elektrokoagulacją) i/lub wstrzyknięcie triamcynolonu lub doustną cyklosporynę A, natomiast nie wymieniają pozostałych metod leczenia (w tym PPS).

Odnalezione wytyczne odnoszą się do terapii behawioralnych i innych terapii doustnych i dopęcherzowych jako mniej inwazyjnych oraz zabiegów i operacji jako bardziej inwazyjnych, jednak niekiedy koniecznych w przypadku

pacjentów, u których mniej inwazyjne metody okazały się być nieskuteczne lub nie mogły być stosowane ze względu na działania niepożądane.

Odnosząc się do wytycznych zidentyfikowanych w 2021 r., *odnaleziono 6 dokumentów wytycznych: Polskiego zespołu ekspertów z Uniwersytetu Jagiellońskiego z 2019 r., European Association of Urology (EAU) z 2019 r., The Japanese Urological Association (JUA) z 2020 r., British Society of Urogynaecology, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (BSUG i RCOG) z 2016 r., Canadian Urological Association (CUA) z 2016 r., międzynarodowe wytyczne International Consultation on Urological Diseases (ICUD) z 2016 r. oraz wytyczne American Urological Association (AUA) z 2015 r.* Poniżej przytoczono krótkie podsumowanie wytycznych, które nie zostały zaktualizowane względem poprzedniej AWA.

Polscy eksperci zalecają terapię wieloaspektową (stopień rekomendacji A), uwzględniającą leczenie zachowawcze i mało inwazyjne na początkowym etapie leczenia, a przy braku poprawy rozważenie leczenia inwazyjnego. Stosowanie PPS jest zalecane jako jedna z opcji farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia (stopień rekomendacji B). Japońskie wytyczne JUA 2020 wskazują na możliwość stosowania PPS w ramach leczenia aktywnego (poziom rekomendacji C). Brytyjskie wytyczne BSUG i RCOG 2016 nie rekomendują stosowania PPS (stopień rekomendacji A, poziom dowodów 1+). We wszystkich wytycznych zalecane jest rozpoczęcie terapii od metod zachowawczych i mniej inwazyjnych przed metodami inwazyjnymi.

Szczegóły odnoszące się do wytycznych odnalezionych na potrzeby niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2025 Konflikt interesów: część ekspertów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: EAU	Postępowanie w pierwotnym zespole bolesnego pęcherza moczowego (PBPS) <u>Podsumowanie dowodów</u> - Nie ma wystarczających danych dotyczących długotrwałego stosowania kortykosteroidów. (Poziom dowodów: 3) - Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności cymetydyny w PBPS. (Poziom dowodów: 2b) - Amitryptylina jest skuteczna w leczeniu bólu i objawów związanych z PBPS. (Poziom dowodów: 1b) Doustny PPS jest skuteczny w leczeniu bólu i objawów związanych z PBPS. (Poziom dowodów: 1a) Doustny PPS z podskórną heparyną jest skuteczny w leczeniu bólu i objawów związanych z PBPS, szczególnie u pacjentów początkowo słabo reagujących na sam PPS. (Poziom dowodów: 1b) - Dopęcherzowa lidokaina z wodorowęglanem sodu jest skuteczna w krótkim okresie. (Poziom dowodów: 1b) - Dopęcherzowa aplikacja PPS jest skuteczna, co potwierdzają ograniczone dane, i może wzmacniać leczenie doustne. (Poziom dowodów: 1b) - Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności dopęcherzowej aplikacji heparyny. (Poziom dowodów: 3) - Dopęcherzowe podanie siarczanu chondroityny może być skuteczne. (Poziom dowodów: 2b) - Brak wystarczających danych dotyczących stosowania rozdęcia pęcherza moczowego jako interwencji terapeutycznej. (Poziom dowodów: 3) - Hydrodystensja w połączeniu z BTX-A jest skuteczniejsza niż samodzielna hydrodystensja. (Poziom dowodów: 1b) - Dopęcherzowe podanie BCG nie jest skuteczne w PBPS. (Poziom dowodów: 1b) - Resekcja przezcewkowa (koagulacja i laser) może być skuteczna w PBPS typu 3C. (Poziom dowodów: 3) - Neuronomodulacja nerwu krzyżowego może być skuteczna w PBPS. (Poziom dowodów: 3) - Stymulacja nerwu sromowego jest skuteczniejsza niż neuronomodulacja nerwu krzyżowego w leczeniu PBPS. (Poziom dowodów: 1b) - Unikanie niektórych pokarmów i napojów może złagodzić objawy. (Poziom dowodów: 3) - Wyniki cystektomii w PBPS są niejednoznaczne. (Poziom dowodów: 3)
	<u>Zalecenia</u> - Należy zaoferować terapię zorientowaną na podtyp i fenotyp w leczeniu pierwotnego zespołu bólowego pęcherza moczowego (PBPS). (Siła zalecenia: Silne) - Zawsze należy rozważyć zaoferowanie multimodalnych technik behawioralnych, fizycznych i psychologicznych wraz z doustnym lub inwazyjnym leczeniem PBPS. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować porady dietetyczne. (Siła zalecenia: Słabe) - Można podać amitryptylinę w leczeniu PBPS. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować doustny PPS w leczeniu PBPS. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować doustny PPS i heparynę podskórną u pacjentów słabo reagujących na sam PPS. (Siła zalecenia: Słabe) - Nie należy zalecać doustnych kortykosteroidów w długotrwałym leczeniu. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować dopęcherzowe podanie kwasu hialuronowego lub siarczanu chondroityny przed bardziej inwazyjnymi metodami. (Siła zalecenia: Słabe)

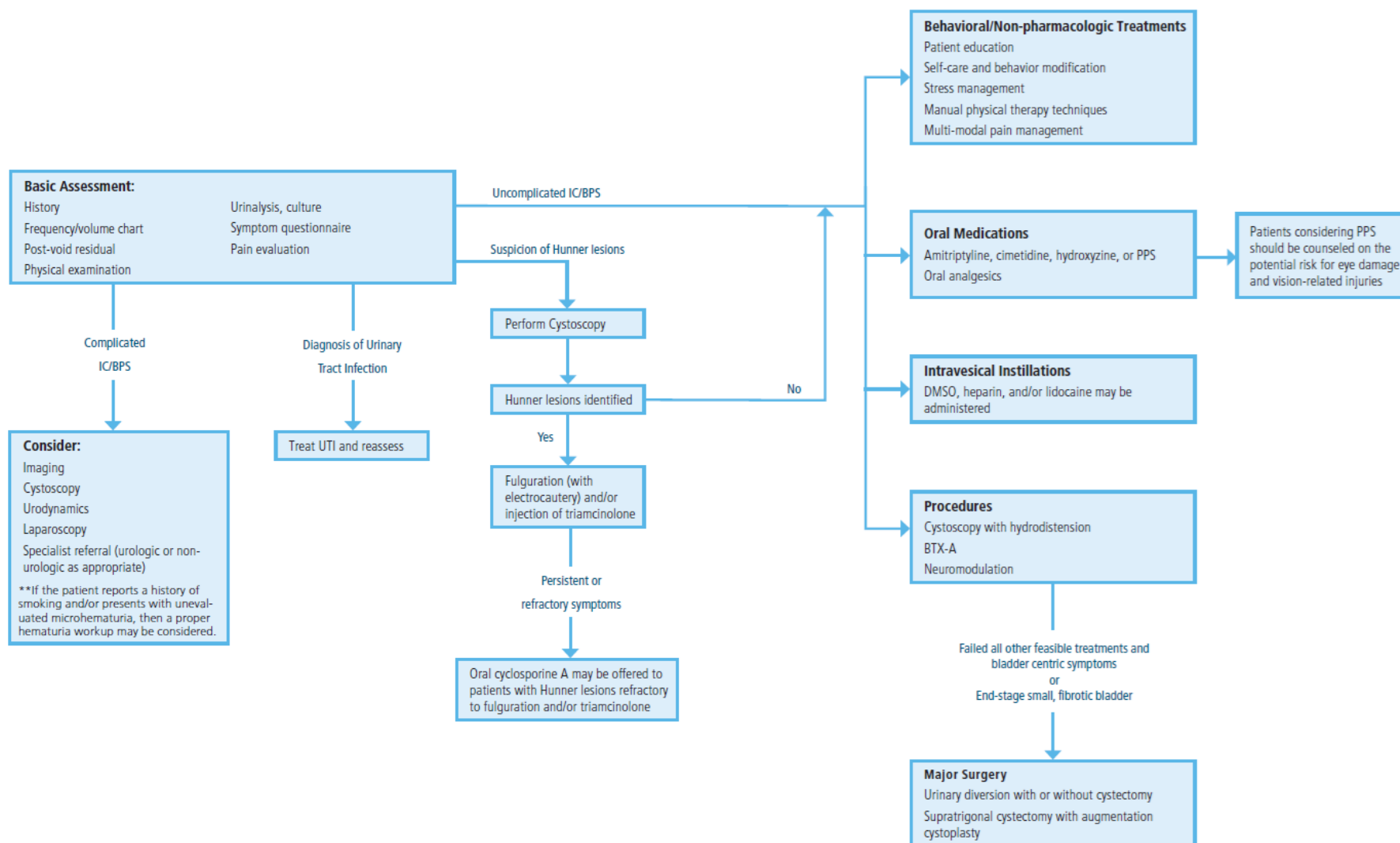
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Można zaproponować dopęcherzowe podanie lidokainy i wodorowęglanu sodu przed bardziej inwazyjnymi metodami. (Siła zalecenia: Słabe) - Zaproponuj dopęcherzowe podanie heparyny przed bardziej inwazyjnymi metodami, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. (Siła zalecenia: Słabe) - Nie należy stosować rozdęcia pęcherza moczowego jako jedyne leczenia PBPS. (Siła zalecenia: Słabe) - Należy rozważyć podśluzówkową iniekcję toksyny botulinowej typu A do ściany pęcherza moczowego i do żyły trójdzielnej oraz hydrodystensję, jeśli terapie dopęcherzowe okazały się nieskuteczne. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować neuromodulację przed bardziej inwazyjnymi zabiegami. (Siła zalecenia: Słabe) - Operacje ablacyjne i/lub rekonstrukcyjne należy wykonywać wyłącznie w ostateczności i wyłącznie przez doświadczonych chirurgów z wiedzą w zakresie PBPS, po przeprowadzeniu wielodyscyplinarnej oceny, w tym leczenia bólu. (Siła zalecenia: Silne) - Można zaproponować przezcewkową resekcję (lub koagulację albo laseroterapię) zmian w pęcherzu moczowym, ale tylko w przypadku PBPS typu 3C. (Siła zalecenia: Silne) System rekomendacji GRADE
CUA 2025 Konflikt interesów: część ekspertów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: Brak informacji	<u>Zalecenie 1:</u> U pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego/zespołem bólowym pęcherza moczowego (IC/BPS) panel warunkowo odradza stosowanie doustnego polisiarczanu pentozanu (PPS) w porównaniu ze standardowym leczeniem (placebo lub leczenie zachowawcze – dieta, fizjoterapia, modyfikacje behawioralne) (niska jakość dowodów na skuteczność). - Wskazano, że pacjentów należy poinformować o ryzyku i korzyściach płynących ze stosowania PPS, szczególnie o potencjalnym ryzyku trwałej utraty wzroku. - Nie należy stosować leku u pacjentów z historią zaburzeń plamki żółtej. - Nie ustalono bezpiecznych dawek, czasu trwania terapii ani limitów dawek skumulowanych względem ryzyka wystąpienia makulopatii. - Należy wykonywać badania przesiewowe siatkówki w celu wykrycia choroby bezobjawowej. - Zachodzi prawdopodobieństwo, że makulopatia zagrażająca wzrokowi będzie postępować nawet po odstawieniu leku, - Przed rozpoczęciem stosowania leku pacjenci powinni przejść ocenę okulistyczną. <u>Zalecenie 2:</u> Na podstawie dostępnej literatury nie można zalecić jednego środka ani kombinacji środków dopęcherzowych w leczeniu IC/BPS. Ze względu na niską jakość i wysoką heterogeniczność badań nie było możliwe sformułowanie wiarygodnego zalecenia dot. terapii dopęcherzowych. Badano heparynę, DMSO, lidokainę, kwas hialuronowy i siarczan chondroityny, triamcynolon, PPS, oksybutyninę. Wskazano, że u części pacjentów terapia przynosiła marginalne korzyści oraz na niskie ryzyko związane ze stosowaniem terapii dopęcherzowych, jednak zaznaczono, że terapie dopęcherzowe powinny być stosowane w placówkach medycznych. <u>Zalecenie 3:</u> Domięśniowa onabotulinomoksyna A (BTX-A), z hydrodystensją lub bez, jest warunkowo zalecana jako opcja leczenia pacjentów z IC/BPS opornych na inne metody leczenia (bardzo niska jakość dowodów na skuteczność). Panel wskazał, że istnieją wątpliwości co do skuteczności iniekcji BTX-A w IC/BPS, jednak takie leczenie może być skuteczne u niektórych pacjentów (z wyższą pilnością i częstotścią oddawania moczu, niemniej nie wskazano populacji, w której takie leczenie może przynieść największe korzyści). <u>Zalecenie 4:</u> U pacjentów z glomerulacjami lub zmianami Hunnera fulguracja zmian, śródmiąższowe wstrzyknięcie triamcynolonu lub wstrzyknięcie BTX-A do mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (z hydrodystensją lub bez) są warunkowo zalecane jako opcje leczenia (bardzo niska jakość co do skuteczności). Ze względu na brak bezpośrednich porównań nie było możliwości uszeregowania interwencji według preferencji. Wskazane wyżej interwencje w ocenie panelu skutkują podobną poprawą w zakresie bólu i objawów przy niższej zachorowalności niż przezcewkowa resekcja pęcherza moczowego. Wskazano jednak, że przezcewkowa resekcja pęcherza moczowego może być preferowana w przypadkach niejasnej diagnozy i podejrzenia nowotworu. <u>Zalecenie 5:</u> Panel nie wydał rekomendacji za ani przeciw stosowaniu cyklosporyny A w leczeniu IC/BPS. Ponadto stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów, aby określić, czy cyklosporyna A ma różną skuteczność lub szkodliwość u pacjentów ze zmianami Hunnera i bez nich. Panel uznał obserwowany efekt leczenia za umiarkowany w obu fenotypach, co równoważyło umiarkowane ryzyko działań niepożądanych. Działania niepożądane, zwłaszcza nadciśnienie tętnicze i dysfunkcja nerek, zostały uznane przez panel za klinicznie istotne, pomimo niskiej obserwowanej częstości występowania. W opinii panelu leczenie powinno być oferowane w placówkach medycznych dysponujących odpowiednią infrastrukturą umożliwiającą ścisłe monitorowanie stężenia leku i działań niepożądanych. Decyzja o zastosowaniu cyklosporyny A musi być podjęta wspólnie z pacjentem, z uwzględnieniem oceny korzyści i ryzyka. System rekomendacji GRADE
ICUD 2023 Konflikt interesów: Brak informacji	<u>7 Międzynarodowa Konsultacja w zakresie nietrzymania moczu</u> Zalecenia dotyczące zespołu bolesnego pęcherza moczowego Modyfikacja zachowań terapia behawioralna powinna być podstawą leczenia pacjentów z BPS (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji B)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Źródło finansowania: Brak informacji	Fizykoterapia - wskazana jest fizykoterapia wybranych, zmotywowanych pacjentów z BPS, szczególnie z dysfunkcją mięśni dna miednicy (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji A) Redukcja stresu - stres i depresja związane są z niższą jakością życia i wzrostem ciężkości objawów (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji A) - redukcja stresu i depresji może przyczynić się do ogólnej poprawy jakości życia, a nawet objawów (poziom dowodów: 4, siła rekomendacji C) Dieta - spersonalizowana dieta powinna być częścią strategii terapeutycznej u pacjentów z IC/BPS (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji B) Leczenie farmakologiczne (leki doustne): - leki przeciwbólowe: paracetamol, NLPZ, analgetyki neuropatyczne, opioidy (siła rekomendacji C, poziom dowodów 4) - leki przeciwdepresyjne: amitryptylina (siła rekomendacji B, poziom dowodów 2) - leki przeciwhistaminowe: hydroksyzyna, cymetydyna, pirybenzamina (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3) - leki immunosupresyjne: cyklosporyna (siła rekomendacji C, poziom dowodów 2); inne immunosupresanty: suplastat tosyłanu (poziom dowodów: 1, niezalecane); kortykosteroidy (poziom dowodów: 4, niezalecane); adalimumab (poziom dowodów: 1, niezalecane) polisiarczan pentożanu sodu (siła rekomendacji D, poziom dowodów 1) - Inne leki doustne: kwercetyna (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4); antybiotyki (poziom dowodów 2, niezalecane); sildenafil (siła rekomendacji D, poziom dowodów 2); metotreksat (poziom dowodów 4, niezalecane); montelukast (poziom dowodów 4, niezalecane); nifedypina (poziom dowodów 4, niezalecane); mizoprostol (poziom dowodów 4, niezalecane); l-arginina (poziom dowodów 2, niezalecane) - Kanabinoidy: palmitoiloetanoloamid (siła rekomendacji D, poziom dowodów 2) - Inne leki doustne w badaniach klinicznych: tanezumab, certolizumab pegol Leczenie farmakologiczne – leki dopęcherzowe: - dimetylosulfotlenek (siła rekomendacji B, poziom dowodów 1); heparyna (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3); kwas hialuronowy (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1); siarczan chondroityny (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1); kwas hialuronowy + siarczan chondroityny (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1); lidokaina (siła rekomendacji C, poziom dowodów 1); azotan srebra (poziom dowodów 3, niezalecane); klorpaktyna (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3); polisiarczan pentożanu sodu (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4); waniloidy (poziom dowodów 1, niezalecane); Bacillus Calmette-Guerin (poziom dowodów 1; niezalecane); oksybutynina (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4) Toksyna botulinowa/ neuromodulacja - toksyna botulinowa (siła rekomendacji B, poziom dowodów 2) - neuromodulacja (siła rekomendacji C, poziom dowodów 2) Leczenie operacyjne: - hydrodystensja (siła rekomendacji D, poziom dowodów 3); - fulguracja/ resekcja przezcewkowa/ iniekcja sterydów w zmianach Hunnera (siła rekomendacji A, poziom dowodów 1); - cystoliza – denerwacja obwodowa (poziom dowodów 3, niezalecane); - denerwacja autonomiczna (poziom dowodów 4, niezalecane); - oparacje z wykorzystaniem fragmentów jelit: powiększenie pęcherza moczowego – cystoplastyka (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3); cystoplastyka z resekcją nadżwiernikową (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3); - cystoplastyka z cystektomią podtrójną — wytworzenie pęcherza jelitowego (siła rekomendacji C, poziom dowodów 3); - odprowadzenie moczu z/bez całkowitą cystektomią i urektomią lub bez (siła rekomendacji B, poziom dowodów 3) Poziom rekomendacji: zgodnie z metodologią Oxford Centre for Evidence-Based Medicine grading system: poziom 1 dowodów (łączy Oxford 1a i 1b) – metaanalizy RCT lub dobrej jakości RCT poziom 2 dowodów (Oxford: 2a, 2b, 2c) – RCT niskiej jakości lub metaanalizy (homogeniczne) dobrej jakości badań kohortowych poziom 3 dowodów (Oxford 3a, 3b i 4) – dobrej jakości badania retrospektywne serie przypadków poziom 4 dowodów (Oxford 4) – opinie ekspertów Siła rekomendacji (skrótowo): A – oparta na spójnych danych z poziomu dowodów 1 B – spójne dane z dowodów z poziomu 2 i 3 – większość dowodów z RCT

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	C – rekomendacje oparte na dowodach z 4 poziomu dowodów naukowych lub w większości oparte na dowodach z poziomu 2/3 lub opiniach ekspertów D – brak możliwości wydania rekomendacji – stosowana w przypadku braku wystarczających dowodów, lub niespójności dowodów lub gdy opinie ekspertów nie zostały dostarczone w ramach formalnego procesu analitycznego (np.: Dephi)
AUA 2022 Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Podejście do leczenia - Decyzje dotyczące leczenia należy podejmować po wspólnym procesie decyzyjnym, informując pacjenta o ryzyku, potencjalnych korzyściach i alternatywach. Z wyjątkiem pacjentów ze zmianami Hunnera, początkowe leczenie powinno być niechirurgiczne. Opinia eksperta - Skuteczność leczenia należy okresowo oceniać, a nieskuteczne metody leczenia należy przerwać. Zasada kliniczna - Należy wdrożyć multimodalne metody leczenia bólu (np. farmakologiczne, zarządzanie stresem, terapię manualną, jeśli jest dostępna). Skuteczność leczenia bólu powinna być stale oceniana ze względu na jego znaczenie dla jakości życia. Jeśli leczenie bólu jest niewystarczające, należy rozważyć podejście multidyscyplinarne i odpowiednio skierować pacjenta. Zasada kliniczna - Rozpoznanie IC/BPS należy ponownie rozważyć, jeśli po zastosowaniu wielu metod leczenia nie nastąpi poprawa. Zasada kliniczna Metody leczenia IC/BPS <u>Leczenie behawioralne/niefarmakologiczne</u> - Pacjentów należy poinformować o prawidłowej czynności pęcherza moczowego, o tym, co wiadomo i czego nie wiadomo na temat IC/BPS, o korzyściach i ryzyku/obciążeniach związanych z dostępnymi alternatywnymi metodami leczenia, o tym, że żadna pojedyncza metoda leczenia nie okazała się skuteczna u większości pacjentów oraz o tym, że akceptowalna kontrola objawów może wymagać prób wielu opcji terapeutycznych (w tym terapii skojarzonej) przed jej osiągnięciem. Zasada kliniczna - Należy omówić i wdrożyć, w miarę możliwości, praktyki samoopieki i modyfikacje behawioralne, które mogą złagodzić objawy. Zasada kliniczna - Pacjentów należy zachęcać do wdrażania praktyk zarządzania stresem w celu poprawy technik radzenia sobie ze stresem i kontrolowania zaostrzeń objawów wywołanych stresem. Zasada kliniczna - Pacjentom zgłaszającym się z bolesnością mięśni dna miednicy należy zaproponować odpowiednie techniki fizjoterapii manualnej (np. zabiegi likwidujące punkty spustowe mięśni miednicy, brzucha i/lub bioder, wydłużające przykurcze mięśni oraz uwalniające bolesne blizny i inne ograniczenia tkanki łącznej), o ile dostępni są odpowiednio przeszkoleni lekarze. Należy unikać ćwiczeń wzmacniających mięśnie dna miednicy (np. ćwiczeń mięśni Kegla). Standard (Siła dowodów: Stopień A) - Lekarze mogą przepisywać farmakologiczne środki przeciwbólowe (np. leki przeciwbólowe moczowe, acetaminofen, NLPZ, leki opioidowe/nieopiodowe) po poinformowaniu pacjentów o ryzyku i korzyściach. Zasady farmakologicznego leczenia bólu w przypadku IC/BPS powinny być podobne do tych stosowanych w leczeniu innych przewlekłych schorzeń bólowych. Zasada kliniczna <u>Leki doustne</u> - Amitriptylina, cymetydyna, hydroksyzyna lub PPS mogą być podawane jako leki doustne drugiego rzutu (wymienione w kolejności alfabetycznej; nie ma sugerowanej hierarchii). Opcja (Siła dowodów: Stopnie B, B, C i B) - Lekarze powinni poinformować pacjentów rozważających PPS o potencjalnym ryzyku uszkodzenia siatkówki i działań niepożądanych związanych ze wzrokiem. Zasada kliniczna - Doustna cyklosporyna A może być oferowana w szczególności pacjentom ze zmianami Hunnera opornymi na fulgurację i/lub triamcynolon. Opcja (Siła dowodów: Stopień C) <u>Wlewy dopęcherzowe</u> - DMSO, heparyna i/lub lidokaina mogą być podawane jako leczenie dopęcherzowe drugiego rzutu (wymienione w kolejności alfabetycznej; nie ma sugerowanej hierarchii). Opcja (Siła dowodów: Stopień C, C i B) <u>Procedury</u> - Cystoskopia w znieczuleniu ogólnym z krótkotrwałą hydrodystensją niskociśnieniową może być wykonana jako opcja leczenia. Opcja (Siła dowodów: Stopień C) - W przypadku obecności zmian Hunnera należy wykonać fulgurację (z elektrokoagulacją) i/lub wstrzyknięcie triamcynolonu. Zalecenie (Siła dowodów: Stopień C) - Iniekcję toksyny botulinowej A do wypieracza pęcherza moczowego można podać, jeśli inne metody leczenia nie przyniosły odpowiedniej poprawy objawów i jakości życia. Pacjenci muszą być gotowi zaakceptować możliwość konieczności okresowego samocewnikowania. Opcja (Siła dowodów: Stopień C) - Można przeprowadzić próbę neuromodulacji, jeśli inne metody leczenia nie przyniosły odpowiedniej kontroli objawów i poprawy jakości życia. Jeśli próba stymulacji nerwów zakończy się sukcesem, można wszczepić stałe urządzenie do neurostymulacji. Opcja (Siła dowodów: Stopień C) <u>Operacje</u> - Poważne zabiegi chirurgiczne (cystoplastyka substytucyjna, odprowadzenie moczu z cystektomią lub bez) mogą być przeprowadzane u starannie wybranych pacjentów z objawami pęcherzowymi lub w rzadkich przypadkach,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	gdy występuje mały pęcherz zwióknieniowy w stadium końcowym, u którego wszystkie inne terapie nie zapewniły odpowiedniej kontroli objawów i poprawy jakości życia. Opcja (Siła dowodów: Stopień C) Terapie, których nie należy oferować • Nie należy oferować długotrwałego doustnego podawania antybiotyków. Standard (Siła dowodów: Stopień B) • Dopęcherzowe wlewy BCG (Bacillus Calmette-Guerin) nie powinny być oferowane poza badaniami eksperymentalnymi. Standard (Siła dowodów: Stopień B) • Nie należy oferować długotrwałej hydrodystensji wysokociśnieniowej. Zalecenie (Siła dowodów: Stopień C) • Nie należy oferować długotrwałego ogólnoustrojowego (doustnego) podawania glikokortykosteroidów. Zalecenie (Siła dowodów: Stopień C) <u>Standard</u>: stwierdzenie dyrektywne, że działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinno (ryzyko/obciążenie przeważają korzyści) zostać podjęte na podstawie dowodów stopnia A (wysoka jakość; wysoka pewność) lub B (umiarkowana jakość; umiarkowana pewność) <u>Zalecenie</u>: stwierdzenie dyrektywne, że działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinno (ryzyko/obciążenie przeważają korzyści) zostać podjęte na podstawie dowodów stopnia C (niska jakość; niska pewność) <u>Opcja</u>: stwierdzenie niedyrektywne, które pozostawia decyzję dotyczącą działania indywidualnemu lekarzowi i pacjentowi, ponieważ równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniem wydaje się równa lub niepewna na podstawie dowodów stopnia A (wysoka jakość; wysoka pewność), B (umiarkowana jakość; umiarkowana pewność) lub C (niska jakość; niska pewność) <u>Zasada kliniczna</u>: stwierdzenie dotyczące elementu opieki klinicznej, który jest powszechnie akceptowany przez urologów lub innych klinicystów, a na który istnieją lub nie dowody w literaturze medycznej <u>Opinia eksperta</u>: opinia, uzyskana w drodze konsensusu przez Panel, oparta na szkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i osądzie członków, na którą nie ma dowodów

AUA – American Urological Association; BCG – Bacillus Calmette-Guerin; BPS – Zespół bolesnego pęcherza (ang. painful bladder syndrome); BTX-A – Toksyna botulinowa typu A; CUA – Canadian Urological Association; DSMO – dimetylosulfotlenek; EAU – European Urogynaecological Association; IC – Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ang. interstitial cystitis); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PBPS – pierwotny zespół bólowy pęcherza (ang. *primary bladder pain syndrome*) PPS – pentozanu polisiiarczan sodu



Rysunek 1. Schemat postępowania w przypadku IC/BPS [źródło AUA 2022]

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. nie ma obecnie technologii refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

3.6. **Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę**

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

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

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
- Najlepsza terapia wspomagająca BSC tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. - Terapie inwazyjne: cystektomia i neuromodulacja nerwów krzyżowych	(...) Według wytycznych leczenia opcje terapeutyczne obejmują farmakoterapię doustną, którą należy rozważyć na początkowych etapach leczenia; w następnych liniach leczenia zalecane jest leczenie dopęcherzowe, a w przypadkach najbardziej opornych na leczenie – leczenie chirurgiczne. <i>Farmakoterapia</i> 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). Należy wskazać, że wytyczne europejskie (EAU 2024) 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. (...) (...) 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. Dodatkowe uzasadnienie – odp. na wymagania minimalne Obecnie wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu 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 placówkach opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej Należy podkreślić, iż 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. W związku z powyższym w raporcie HTA przyjęto, że komparatorem będzie najlepsze leczenie podtrzymujące. (...)	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za niepełny. Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<i>Terapie inwazyjne</i> <i>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.</i>	

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

W analizach wnioskodawcy jako komparator względem PPS 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.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są przede wszystkim leki przeciwbólowe, amitryptylina oraz hydroksyzyna. Przy czym, zarówno amitryptylina, jak i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC i nie są obecnie refundowane w Polsce.

Niemniej, biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz fakt, że leki zawierające amitryptylinę i hydroksyzynę są stosunkowo niedrogie (cena nie stanowi przeszkody w ich stosowaniu dla pacjenta) mogą stanowić element najlepszej terapii wspomagającej. Tym samym powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

Dodatkowo w analizach wnioskodawcy terapię PPS porównano względem cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych. Niemniej należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne odnoszą się do terapii behawioralnych i innych terapii doustnych i dopęcherzowych jako mniej inwazyjnych a do zabiegów i operacji jako bardziej inwazyjnych (niekiedy koniecznych w przypadku pacjentów, u których mniej inwazyjne metody okazały się być nieskuteczne lub nie mogły być stosowane ze względu na działania niepożądane). W związku z tym, powyższe opcje mogą stanowić opcję leczenia u części pacjentów z ocenianej populacji, tj. u pacjentów w potencjalnie bardziej zaawansowanym stanie wymagających inwazyjnych terapii.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Elmiron (substancja czynna: polisiarczan pentozanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care), neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. interstitial cystitis) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Populacja określona w ramach kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę na potrzeby oceny AOTMiT z 2021 r. uwzględniała dorosłych chorych z zespołem bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. W przedmiotowej AKL kryterium populacji zostało zawężone uwzględniając <i>potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.</i>
Interwencja	Polisiarczan pentozanu sodu stosowany doustnie w dawce 300 mg/dobę	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Względem przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę na potrzeby oceny AOTMiT z 2021 r. interwencja nie uległa zmianie.
Komparatory	- Brak interwencji (tj. brak stosowania farmakoterapii doustnej oraz monitorowanie stanu chorego, najlepsze leczenie podtrzymujące – ang. best supportive care, BSC) - Neuromodulacja nerwów krzyżowych[^]; - Cystektomia[^].	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Względem przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę na potrzeby oceny AOTMiT z 2021 r. uwzględniono dwa dodatkowe komparatory tj. neuromodulację nerwów krzyżowych oraz cystektomię. Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: - Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>) - Ogólna poprawa w ocenie badacza - Charakterystyka bólu, tj. ocena częstości oraz nasilenia występowania bólu - Ocena częstości oraz nasilenia parcia na pęcherz - Ocena częstości oddawania moczu, w tym również oddawania moczu w porze nocnej (nokturia) - Jakość życia - Ocena parametrów urodynamicznych. Bezpieczeństwo: - Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych - Zdarzenia niepożądane ogółem - Poszczególne zdarzenia niepożądane - Parametry laboratoryjne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Względem przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę na potrzeby oceny AOTMiT z 2021 r. zakres uwzględnionych punktów końcowych nie uległ zmianie.
Typ badań	Analiza główna: - Pierwotne badania z randomizacją (RCT) Analizy dodatkowe (dodatkowa analiza efektywności klinicznej, efektywność praktyczna, poszerzona analiza bezpieczeństwa)*: - Badania retrospektywne - Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag.
Status publikacji	Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag

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

^wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory dodatkowe

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

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews), rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 10.06.2025 r.

W ramach wyszukiwania sprawdzano również bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów

logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analiza efektywności klinicznej

Polisiarczan pentozanu sodu (PPS) vs placebo (PLC)

Do głównej analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo doustnego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu względem placebo u osób dorosłych w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego z glomerulacjami lub wrzodami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu:

- Mulholland 1990, wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (double-blind)
- Parsons 1993, wieloośrodkowe prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie (double-blind)

Dodatkowo, do analizy wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji lub populacji tj. Parsons 1987, badanie Nickel 2015 oraz badanie Sant 2003. W próbie klinicznej Parsons 1987 oceniana interwencja była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka, nie przedstawiono jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania. Natomiast do badania Nickel 2015 włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Elmiron – włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC. Badanie Sant 2003 zostało zaprojektowane jako badanie wieloczynnikowe (ang. factorial study), w którym oceniano 4 schematy: hydroksyzynę + placebo, hydroksyzynę + PPS, PPS + placebo oraz PPS + hydroksyzynę.

Powyższe badania zostały wykorzystane do przeprowadzenia analizy wrażliwości.

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki 4 badań retrospektywnych, opracowanych na podstawie danych z badania RCT, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu (badanie porównujące 3 dawki PPS: PPS w dawce 300 mg/dzień, PPS w dawce 600 mg/dzień oraz PPS w dawce 900 mg/dzień): Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b oraz Nickel 2009.

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM); PPS vs cystektomia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych lub zabiegiem cystektomii.

W wyniku przeglądów dotyczących stosowania SNM i cystektomii w ocenianym wskazaniu, zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, typu single-blind, przeprowadzone w metodyce cross-over tj. Peters 2007 dla zabiegu SNM oraz 3 badania retrospektywne: Linn 1998, Kim 2014 oraz Queissert 2022 dla cystektomii.

Biorąc pod uwagę heterogeniczność badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dla oceny powyższych interwencji. Porównanie PPS vs SNM oraz PPS vs cystektomia przedstawiono w formie jakościowego zestawienia danych.

Analiza efektywności praktycznej

Do oceny efektywności praktycznej, w AKL wnioskodawcy wykorzystano dwa prospektywne badania długoterminowe: Hanno 1997 (open-label) oraz Jespsen 1998 (*compasionate use*), których wyniki przedstawiono w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu opracowaną przez FDA – Lardieri 2021 oraz pracę Proctor 2023.

Opracowania wtórne

Ponadto, w ramach przeglądu opracowań wtórnych, w analizie uwzględniono 9 przeglądów systematycznych spełniających kryteria określone przez PICO: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018 oraz Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022 oraz Widyadharma 2022⁷.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę 2 randomizowanych badań klinicznych - Mulholland 1990, Parsons 1993 dotyczących stosowania produktu Elmiron doustnie w dawce 300 mg/dobę w porównaniu z placebo (najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego) w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu oraz randomizowanego badania Peters 2007 dotyczącego stymulacji krzyżowej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Elmiron			
Mulholland 1990 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Typ badania: prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie. W ramach badania zastosowano randomizację generowaną komputerowo. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja: Elmiron – doustnie 100 mg 3 razy na dobę Komparator Identycznie wyglądające kapsułki placebo – doustnie 3 razy na dobę Okres obserwacji 3 mies. Analiza danych: Analiza ITT (ang. intention to treat analysis) zachowana w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: • Parcie nagłe (ang. <i>urgency</i>) wyrażone jako umiarkowane w 5 - punktowej skali analogowej • Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) – co najmniej 10 mikcji na dzień • Nokturia – co najmniej 2 mikcje na noc • Ból oceniany w 5 - punktowej skali analogowej • Ciągły czas trwania objawów przynajmniej przez rok • Niepowodzenie po wcześniejszej terapii standardowej (chlorpaktyna, hydrolilacja lub dimetylosulfotlenek (DMSO)) • Średnia objętość wydalanego moczu/mikcji ≤ 200 ml w kolejnych pomiarach w ciągu trzech dni • Negatywny wynik posiewu moczu i cytologii • Badanie cystoskopowe w znieczuleniu (80 cm wody i 1 minuta rozciągania) obrazujące krwawe wybroczyny lub wrzody, z dużą ilością krwi w płynie powracającym po rozszerzeniu pęcherza (ang. fluid return) oraz pojemnością pęcherza ≤ 800 ml. Kryteria wykluczenia (główne): • Pacjenci < 18 roku życia • Kobiety w ciąży, w okresie laktacji lub w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń • Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej • Skaza krwotoczna (ang. bleeding diathesis) • Stosowanie terapii przeciwwązropowej, przewlekłe stosowanie leków narkotycznych • Alergia na polisiiarczan pentozanu sodu	Skuteczność Pierwszorzędowy punkt końcowy: • ogólna poprawa w ocenie pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6 punktowej skali GRA (ang. Global Response Assessment). Pozostałe: • ogólna poprawa w ocenie badacza • wpływ leczenia na ból i parcie na mocz • średnia objętość na mikcję* • całkowita dobową objętość moczu (zmiana względem wartości wyjściowej)* • liczba mikcji na dobę (zmiana względem wartości wyjściowej)* • oddawanie moczu w nocy (zmiana względem wartości wyjściowej)* • średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej • odsetek pacjentów ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm³ Bezpieczeństwo

⁷ Opis wyników przeglądów systematycznych znajduje się w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Stosowanie sztucznych słodzików - Obecność nawracającej bakteriurii, wyraźne zaburzenia neurologiczne, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza - Zastosowanie produktu leczniczego Elmiron w ciągu 6 tygodni przed badaniem Liczba pacjentów: - Grupa badana: 54 (91% kobiet) - Grupa kontrolna: 56 (87% kobiet) Podczas 3 miesięcznego okresu obserwacji z badania utracono 12 pacjentów: 3 leczonych PPS oraz 9 otrzymujących placebo.	
Parsons 1993 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak danych	Typ badania: Wieloośrodkowe (7 ośrodków), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie. Zastosowano randomizację generowaną komputerowo. Hipoteza: <i>superiority</i> Interwencja: PPS – doustnie 100 mg 3 razy na dobę Komparator Placebo – doustnie 3 razy na dobę Okres obserwacji 3 mies. Analiza danych: Analiza ITT zachowana w analizie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych) oraz bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: Warunkiem było spełnienie 1 – 2 z następujących kryteriów: - Średnia pojemność pęcherza moczowego w znieczuleniu: 350-1000 cm³ - Częstomocz (ang. <i>frequency</i>) – co najmniej 8 mikcji na dzień - Nokturia – co najmniej 1-2 mikcje w nocy - Średnia objętość mikcji/wydalanego moczu: 50 -200 cm³ Pacjenci, którzy nie spełniali tego warunku, mogli być włączeni do badania jeśli odczuwali ból i/lub umiarkowaną potrzebę, ujemny wynik badania cytologicznego i posiewu moczu oraz cystoskopii lub wykryto u nich krwotoki wybroczyńowe. Kryteria wykluczenia (główne): - Pacjenci < 18 roku życia - Kobiety w ciąży, okresie laktacji lub w wieku przedmenopauzalnym, niestosujące efektywnych metod kontroli urodzeń - Dowody na obecność aktywnego krwawienia z powodu choroby wrzodowej - Skaza krwotoczna (ang. <i>bleeding diathesis</i>) - Stosowanie terapii przeciwzakrzepowej, przewlekłe stosowanie leków narkotycznych - Alergia na polisiiarczan pentozanu sodu - Stosowanie sztucznych słodzików - Obecność nawracającej bakteriurii, oczywistych zaburzeń neurologicznych, napromienianie miednicy w przeszłości, wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków drażniących pęcherz, rak pęcherza moczowego, gruźlica układu moczowego, schistosomatoza - Zastosowanie produktu leczniczego Elmiron w ciągu 4 tygodni przed badaniem Liczba pacjentów: Grupa badana: 74 (100% kobiet) Grupa kontrolna: 74 (93% kobiet) Z badania utracono łącznie 18 pacjentów (po 9 pacjentów z każdej leczonej grupy).	Skuteczność Pierwszorzędowy punkt końcowy: - ogólna poprawa zgłaszana przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia na podstawie 6 punktowej skali GRA Pozostałe: - ogólna poprawa w ocenie badacza - wpływ leczenia na ból i parcie na mocz, - jakość życia (poprawa w zakresie snu, poprawa w zakresie stosunków płciowych) - średnia objętość na mikcję - całkowita dobową objętość moczu - liczba mikcji na dobę - oddawanie moczu w nocy - odsetek pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę - średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej - odsetek pacjentów ze wzrostem objętości mikcji ≥ 20 cm³ Bezpieczeństwo
Neuromodulacja nerwu krzyżowego			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Peters 2007	Typ badania: Prospektywne, randomizowane, pojedynczo zaślepione, typu cross-over. Każdy pacjent w sposób zaślepiony poddany był jednej i drugiej stymulacji. Po 7 dniach analizowano u pacjentów osiągnięcie istotnej korzyści klinicznej. Następnie pacjenci wybierali skuteczniejszą metodę stymulacji, którą otrzymywali przez okres 6 miesięcy. Hipoteza: wykrycie 40% różnicy w odpowiedzi między stymulacją krzyżową i stymulacją nerwu sromowego podczas początkowej. Interwencja: SNM Elektrodę umieszczono w otworze S3 w kości krzyżowej. Po umieszczeniu elektrody w miejscu S3, u wszystkich pacjentów umieszczono drugą elektrodę po tej samej stronie nerwu sromowego. Każdą elektrodę stymulowano przez 7 dni, następnie pacjenci uzupełniali dzienniczki mikcji oraz ogólną ocenę odpowiedzi. 17/22 pacjentów z pozytywną odpowiedź w pierwszym etapie. 4/22 pacjentów jako wybrało SNM jako skuteczniejszą metodę leczenia, 13/22 pacjentów wybrało PNS Komparator: PNS Okres obserwacji 6 miesięcy (faza zaślepiona: 7 dni)	Kryteria włączenia: - Pacjenci z opornym na leczenie IC; - Pacjenci z krwawymi wybroczynami lub zmianami Hunnera udokumentowanymi na podstawie hydrodystensji; - U wszystkich pacjentów stosowane leczenie zachowawcze z powodu zaburzenia oddawania moczu zakończyło się niepowodzeniem. Kryteria wykluczenia: - Nie określono Liczba pacjentów: 17	Skuteczność - I-rzędowy: ocena pacjenta dotycząca ogólnej poprawy po zastosowaniu SNM lub PNS - I faza badania: częstość dobową oddawania moczu, liczba mikcji na dobę, średnia najmniejsza objętość moczu wydalonego w mL Bezpieczeństwo

Skróty: GRA (ang. Global Response Assessment) – skala ogólnej poprawy w ocenie pacjenta; PNS - stymulacja nerwu sromowego; SNM - neuromodulacja nerwów krzyżowych (ang. sacral neuromodulation)

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

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

Charakterystyki badań dotyczących dodatkowej skuteczności oraz badań włączonych do analizy wrażliwości (Sand 2023, Parsons 1987, Nickel 2015, Sand 2008, Nickel 2008a, Nickel 2008b, Nickel 2009, Hanno 1997 oraz Jespsen 1998) znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach: 16.4, 16.5., 16.6.

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

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
Ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. <i>Global Response Assessment</i>)	Mulholland 1990	6-punktowa skala GRA (ang. Global Response Assessment) Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono za pomocą kwestionariusza kontrolnego wypełnionego przez pacjenta po 3 miesiącach leczenia. Pacjentów pytano czy odczuwają ogólną poprawę od rozpoczęcia leczenia, a jeżeli tak, to czy poprawa jest „nieznaczna” (25%), „umiarkowana” (50%), „duża” (75%) albo czy nastąpiło „całkowite wyleczenie” (100%). Pacjentów zgłaszających co najmniej umiarkowaną poprawę (50%) uznawano za reagujących na leczenie.
	Parsons 1993*	
Ogólna poprawa w ocenie badacza	Mulholland 1990	Skala obejmująca kategorie: „gorsza”, „bez zmian”, „dość dobra”, „dobra”, „bardzo dobra” i „doskonała”. Osobę reagującą na leczenie definiowano jako pacjenta, który uzyskał co najmniej ocenę „dobrą” w porównaniu z wartością wyjściową. Ocena po 3 miesiącach leczenia.
	Parsons 1993*	

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
Osoby reagujące na leczenie pod względem bólu i parcia na mocz	Mulholland 1990	Ból – poprawa umiarkowana – 50% - Kwestionariusz GRA – reakcja na leczenie zdefiniowana jako co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie bólu. Skala bólu – ocena w 5-punktowej skali (0-brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie) – reakcja na leczenie – co najmniej 1-punktowa poprawa skali bólu w porównaniu z wartością wyjściową.
	Parsons 1993	Parcie na mocz – poprawa umiarkowana – 50% - Kwestionariusz GRA – reakcja na leczenie zdefiniowana jako – co najmniej umiarkowana poprawa (50%) w zakresie parcia na mocz w porównaniu z wartością wyjściową. Skala intensywności parcia na mocz – 5 punktowa skala (0-brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 5 – ciężkie) – reakcja na leczenie definiowana jako co najmniej 1-punktowa poprawa w skali intensywności parcia na mocz w porównaniu z wartością wyjściową.
Kwestionariusz O'Leary-Sant IC Symptom and Problem Index	Mulholland 1990	Nie oceniano
	Parsons 1993	

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Ocena badań Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Peters 2007 przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badania Mulholland 1990, Parsons 1993 cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w każdej z domen, co świadczy o wysokiej wiarygodności badań. Natomiast ze względu na brak kompletnego raportowania danych oraz pojedyncze zaślepienie, badanie Peters 2007 oceniono jako badanie o niskiej wiarygodności wewnętrznej.

Tabela 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
Mulholland 1990	niskie	niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie
Parsons 1993	niskie	niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie
Peters 2007	średnie	niskie	niskie	Niskie	wysokie	niskie

Wiarygodność jednoramiennych badań retrospektywnych włączonych do przeglądu dot. cystektomii oceniono w skali NICE (maksymalny wynik: 8 pkt.), uzyskując następujące wyniki: Badanie Linn 1998 – 5 pkt., badanie Kim 2014 – 4 pkt., badanie Queissert 2022 – 5 pkt.

Wnioskodawca przedstawił także ocenę jakości przeglądów systematycznych. Wiarygodność przeglądów systematycznych Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018 oraz Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022 oraz Widyadharma 2022 została oceniona jako krytycznie niska według skali AMSTAR 2. Wyjątek stanowił przegląd Imamura 2020, którego jakość oceniono jako wysoką.

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

Ocenie jakości poddano także badanie Parsons 1987 oraz Nickel 2015, które razem z badaniami Mulholland 1990, Parsons 1993 i Sant 2003 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. (Rozdz. 16.5, 16.6, 16.7 AKL wnioskodawcy).

Ocena homogeniczności metaanalizowanych badań

PPS vs placebo (PLC)

Wnioskodawca w analizie głównej przeprowadził metaanalizę wyników 2 RCT (Mulholland 1990, Parsons 1997). Badania włączone do analizy stanowią wielośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w powyższych badaniach stanowiła ogólna poprawa w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (w badaniu Mulholland 1990 i Parsons 1997 na podstawie 6 punktowej skali GRA). Analiza ITT w ocenie skuteczności została zachowana w badaniu Mulholland 1990 oraz w badaniu Parsons 1993 (z wyjątkiem punktu końcowego: poprawa w zakresie stosunków płciowych).

Okres obserwacji w badaniu Mulholland 1990 i Parsons 1993 wyniósł 3 miesiące.

Charakterystyki pacjentów włączonych do powyższych badań były zbliżone. W badaniach udział wzięły przed wszystkim kobiety (87-100%) w podobnym wieku.

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

Definicje kwestionariuszy zastosowanych w badaniach prezentuje **Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania..**

PPS vs cystektomia

Badania Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 włączone do analizy dla PPS stanowią wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne. Natomiast badania dla cystektomii (Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022) stanowią jednoramienne badania obserwacyjne (retrospektywne lub mieszane).

Próby kliniczne dla PPS obejmowały większą liczbę pacjentów – odpowiednio 54 i 74 osoby – w porównaniu do badań dla cystektomii, gdzie liczba uczestników wahała się od 23 do 40. Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów z IC z obecnością krwawych wybroczyn lub wrzodów Hunnera. W grupie PPS wrzody Hunnera stwierdzano rzadziej (4–8%), natomiast w badaniach dotyczących cystektomii dominowała postać wrzodziejąca IC. W szczególności badanie Kim 2014 obejmowało wyłącznie pacjentów ze zmianami Hunnera.

Czas leczenia PPS wynosił 3 miesiące, podczas gdy w badaniach dotyczących cystektomii obserwacja trwała znacznie dłużej – od 3 do 171 miesięcy. Pacjenci leczeni PPS byli młodsi (średnio 42,7–43,3 lat) niż ci po cystektomii (średnio 50,7–60,3 lat). Większość uczestników wszystkich badań stanowiły kobiety (82,5–100%).

Zarówno badania PPS, jak i cystektomii obejmowały pacjentów z ciężkimi, opornymi na wcześniejsze leczenie postaciami IC. W grupie PPS uczestnicy mieli długi czas trwania choroby (6,6–7,4 lat) i przeszli nieskuteczne terapie, takie jak DMSO, hydrolizacja czy chlorki. W badaniach dotyczących cystektomii także uwzględniono pacjentów z rozległą historią leczenia farmakologicznego i zabiegowego, które nie przyniosło poprawy.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności były częściowo zbieżne i obejmowały liczbę mikcji, nokturii i objętość mikcji. Niemniej w badaniach PPS nie raportowano danych dotyczących dziennej i nocnej częstości oddawania moczu. Natomiast w badaniach po stronie cystektomii średnia dzienna liczba mikcji wynosiła 21,3–28, a nokturii – 4,7–8,2.

Biorąc powyższe po uwagę, w ramach AKL wnioskodawcy zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego o charakterze jakościowym. Niemniej, jak wskazano w AKL wnioskodawcy, (...) *należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. unadjusted comparison), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)⁸. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia.*

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM)

Badania Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 włączone do analizy dla PPS stanowią wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne. Natomiast badanie Peters 2007 to randomizowane badanie kliniczne, typu *single-blind*, przeprowadzone w metodyce cross-over. W badaniu Peters 2007 pacjenci poddani zostali implantacji elektrod do stymulacji krzyżowej oraz do stymulacji nerwu sromowego.

⁸ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Terapia PPS była oceniana w badaniach trwających 3 miesiące. Natomiast badanie Peters 2007 obejmowało 7-dniową fazę zaślepioną, po której pacjenci przechodzili na preferowaną formę terapii kontynuowaną przez kolejne 6 miesięcy.

Badania PPS miały większą liczebność próby (54 i 74 pacjentów) w porównaniu z badaniem Peters 2007, w którym udział wzięło 22 pacjentów. W każdej z analizowanych prób włączano osoby dorosłe z IC, u których występowały krwawe wybroczyny lub wrzody Hunnera. Jednocześnie w badaniu Peters 2007 nie podano szczegółowych danych dotyczących odsetka pacjentów z wrzodami Hunnera.

Pod względem demograficznym, średni wiek uczestników badań PPS wynosił ok. 43 lata, a w badaniu Peters 2007 – 48 lat. W każdej analizowanej grupie dominowały kobiety. Pacjenci w obu grupach mieli za sobą długą historię choroby (ponad 6 lat) i byli oporni na wcześniejsze leczenie zachowawcze.

W badaniach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 w ogólnej poprawie w ocenie pacjenta wykorzystano 6-punktową skalę GRA (ang. Global Response Assessment), natomiast w badaniu Peters 2007 zastosowano 7-punktową skalę. Dane dotyczące częstości oddawania moczu w ciągu doby dostępne były tylko w badaniu Peters 2007, gdzie średnia wynosiła 24 mikcje dziennie. W badaniach oceniano również objętość moczu na mikcję jako wspólny punkt końcowy.

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

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *W badaniach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 nie zdefiniowano prospektywnie wielkości próby (ang. sample size);*
- *W publikacjach włączonych do analizy głównej sposób prezentacji otrzymanych wyników był zbyt mało dokładny (brak miar rozrzutu, w przypadku wyników nieistotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami często nie podawano danych na temat wartości p-value). Niedokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów utrudnia agregację danych;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Stosunkowo niewielka liczebność pacjentów włączonych do badań tj. 74 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych w badaniu Mulholland 1990 oraz 54 i 56 odpowiednio w ramieniu PPS i placebo w badaniu Parsons 1993.
- Krótki okres obserwacji tj. 3 mies. zarówno w badaniu Mulholland 1990, jak i Parsons 1993.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- *Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;*
- *Brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiiarczanu pentożanu sodu podawanego doustnie z dodatkowymi komparatorami (neuromodulacja nerwów krzyżowych, cystektomia);*

- W badaniu Peters 2007 włączonym po stronie komparatora (neuromodulacja nerwów krzyżowych) część danych odczytano z wykresu za pomocą programu WebPlotDigitizer 4.5. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych;
- Badania zidentyfikowane po stronie cystektomii to badania niskiej wiarygodności, bez grupy kontrolnej;
- W badaniach dla komparatorów dodatkowych analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;
- Brak możliwości wnioskowania porównawczego ze względu na istotną heterogenicznością pomiędzy badaniami dla interwencji i komparatorów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analizując zbieżność populacji opisanej w ramach wnioskowanego programu lekowego z charakterystyką chorych włączanych do badań Mulholland 1990 i Parsons 1993, w których oceniono efektywność kliniczną produktu Elmiron można stwierdzić, iż w zidentyfikowanych badaniach włączono pacjentów z mniejszą niż zapisaną w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego liczbą mikcji (co najmniej 15 mikcji / dobę). Do badań włączano bowiem pacjentów, u których liczba mikcji/dzień wynosiła co najmniej 10 w badaniu Mulholland 1990 oraz co najmniej 8 w badaniu Parsons 1993.

Dodatkowo należy wskazać, że kryteria włączenia do programu lekowego w zakresie zaawansowania choroby są ściśle określone m.in. przez klasyfikację ESSIC oraz wskaźnik objawów śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant. Kryteria te nie zostały jednoznacznie sprecyzowane w ramach badań klinicznych, co utrudnia pełną ocenę porównywalności populacji objętej programem lekowym z populacją badaną w ramach tych badań w kontekście stopnia zaawansowania choroby.

Ponadto w badaniu Parsons 1993 brak jest informacji na temat niepowodzenia wcześniejszej terapii standardowej

- Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w pracach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 dotyczą 3 miesięcy leczenia. Krótki czas trwania badań nie pozwala na dokładną ocenę długotrwałej skuteczności. Należy przy tym wskazać, iż zgodnie z proponowanymi zapisami PL jedno z kryteriów wyłączenia stanowi brak poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii a leczenie trwa do czasu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego.

Powyższy zapis jest zgodny ChPL Elmiron, w której wskazano, że *reakcję na leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii leczenie polisiarczanem pentozanu sodu należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie.*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna

Polisiarczan pentozanu sodu (PPS) vs placebo (PLC)

Metaanaliza badań Mulholland 1990, Parsons 1993 wykazała:

- 2,56 razy wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3 mies. leczenia u pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR = 2,56 (95% CI: 1,38; 4,74);
- 3,15 razy wyższą szansę wystąpienia ogólnej poprawy w ocenie badacza rozumianej jako uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej

kategorii od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia w grupie pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93);

- 2,63 razy wyższą szansę zmniejszenia bólu tj. uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z PLC (OR=2,63 (95% CI 1,45; 4,77);
- 1,98 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia PPS w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OR=1,98 (95% CI 1,19; 3,28);
- 2,12 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w ramieniu PPS w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,12 (95% CI 1,13; 3,97);
- 1,96 razy wyższą szansę wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ po 3 miesiącach terapii PPS w porównaniu z PLC (OR=1,96 (95% CI 1,13; 3,39).

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

Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla PPS vs BSC podczas 3 mies. okresu leczenia – zmienne dychotomiczne, badania Mulholland 1990, Parsons 1993 (źródło: AKL wnioskodawcy, uzupełnienie wymagań minimalnych)

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

Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu

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

^^różnica istotna kliniczna (NNT <10) – szczegółowe omówienie dot. przyjętych wartości MCID przedstawiono w odp. wnioskodawcy na pismo Agencji w sprawie spełnienia wymagań minimalnych

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

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

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 15 Skuteczność kliniczna dla porównania PPS vs BSC podczas 3 miesięcznego okresu leczenia – zmienne ciągłe (Mulholland 1990, Parsons 1993)

Punkt końcowy		Badanie	PPS		PLC		MD (95% CI)	Wartość p*
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Średnie zmniejszenie natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej		Mulholland 1990	54	0,5	56	0,2	-	NS [#]
Zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji	Średnia objętość na mikcję (cm ³)	Mulholland 1990	54	9,8	56	7,6	-	NS [#]
		Parsons 1993	74	20,4	74	-2,1	-	NS [#]
	Całkowita dobową objętość moczu (cm ³)	Mulholland 1990	54	60	56	-20	-	NS [#]
		Parsons 1993	74	3	74	-42	-	NS [#]
	Liczba mikcji na dobę	Mulholland 1990	54	-1	56	-1	-	NS [#]
	Oddawanie moczu w nocy	Mulholland 1990	54	-0,8	56	-0,5	-	NS [#]

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

[#] na podstawie publikacji

* obliczenia wnioskodawcy

PPS vs cystektomia

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej wielosiarczanu pentozanu sodu oraz cystektomii w zakresie zbieżnych punktów końcowych uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

Raportowane dane wskazują, iż obie porównywane interwencje skutkują poprawą w zakresie zmniejszenia liczby mikcji na dzień, zmniejszania częstości nokturii oraz zwiększenia objętości moczu na mikcję. Przy czym, większe zmiany względem wartości wyjściowej raportowano w badaniach oceniających skuteczność cystektomii. Redukcja średniej częstości oddawania moczu w nocy wyniosła -0,8 dla PPS po 3. mies. leczenia (Mulholland 1990) vs -2,8 do -5 dla 6. mies. okresu obserwacji w badaniach dla cystektomii. Zmiany względem wartości wyjściowej w odniesieniu do liczby mikcji na dzień wyniosły: -1 dla PPS vs od -10 do -22 dla cystektomii. W badaniach dla PPS zaobserwowano średni wzrost objętości moczu na mikcję o 20,4 cm³ (Parsons 1993) oraz 9,8 cm³ (Mulholland 1990) po 3 mies. leczenia. Natomiast u pacjentów po zabiegu SNM wzrost objętości wynosił ok. 92 cm³ dla okresu obserwacji 6. mies.

Tabela 16. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs cystektomia (źródło AKL wnioskodawcy)

Interwencja	Badanie	Prezentacja wyników	Wartość wyjściowa		OB [mies.]	Wartość końcowa		Zmiana względem wartości wyjściowej	p*
			N	Wynik		N	Wynik		
Liczba mikcji na dzień									
PPS	Mulholland 1990	Średnia	54	bd	3	54	Bd	-1	bd
Cystektomia	Kim 2014	Mediana (IQR)	40	21,3 (15,8; 24,8) Średnia: 20,63 (SD=6,92)*	6	40	9,5 (7,1; 14,8) Średnia: 10,47 (SD=5,92)*	-10,16^a	<0,001
	Linn 1998 ^{xy}	Średnia (SE)	17	24 (2)	6	17	8 (1)	-16 ^b	<0,001

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

Skróty: Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu; OB – okres obserwacji

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

Szczegółowe wyniki badań Linn 1998, Kim 2014, Queissert 2022 przedstawiono w załączniku 20. AKL wnioskodawcy.

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM)

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej polisiarczanu pentozanu sodu oraz SNM w zakresie zbieżnych punktów końcowych uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

Raportowane dane wskazują, iż obie porównywane interwencje skutkują poprawą w zakresie zwiększenia objętości mikcji. Przy czym, dla 3. mies. obserwacji w badaniach dla PPS zaobserwowano średni wzrost objętości moczu na mikcję o 20,4 cm³ (Parsons 1993) oraz 9,8 cm³ (Mulholland 1990), natomiast u pacjentów po zabiegu SNM wzrost objętości był wyższy i wyniósł ok. 58 cm³.

Tabela 17. Zestawienie wyników (zmienne ciągłe) dotyczących skuteczności klinicznej PPS vs SNM (źródło: AKL wnioskodawcy)

Interwencja	Badanie	Liczebność	Prezentacja wyników	Wartość wyjściowa		OB	Wartość końcowa		Zmianawzględem wartości wyjściowej	p*
				N	Wynik		N	Wynik		
Objętość moczu na mikcję										
PPS	Mulholland 1990	54	Średnia	54	bd	3 mies.	54	Bd	9,8	bd
	Parsons 1993	74	Średnia	74	bd	3 mies.	74	Bd	20,4	bd
SNM	Peters 2007	22	Średnia (SE)	22	81,8 (28,7)	7 dni	22	152,8 (65,8)	71 ^{&}	0,001
		4	Średnia^	4	66,88	3 mies.	4	125,4	58,52	bd

Interwencja	Badanie	Liczebność	Prezentacja wyników	Wartość wyjściowa		OB	Wartość końcowa		Zmiana względem wartości wyjściowej	p*
				N	Wynik		N	Wynik		
		4	Średnia [^]	4	66,88	6 mies.	4	106,1	39,22 [*] (wzrost o 21%)	bd

Względem wartości wyjściowej; ^{}Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; [^]Dane odczytane z wykresu

Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu; OB – okres obserwacji; SNM – neuromodulacja nerwów krzyżowych

Szczegółowe wyniki RCT Peters 2007 przedstawiono w załączniku 19. AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna

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

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

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

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

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

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Polisiarczan pentozanu sodu (PPS) vs placebo (PLC)

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

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

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

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

W analizowanych badaniach nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 3% pacjentów w którejkolwiek z grup. Szczegółową analizę bezpieczeństwa zaprezentowano w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Bezpieczeństwo dla porównania PPS z PLC podczas 3-miesięcznego okresu leczenia (Mulholland 1990, Parsons 1993)

Punkt końcowy	Badanie	PPS N/n*(%)	PLC N/n* (%)	OR (95% CI) Wartość p
Utrata pacjentów z badania ogółem	Mulholland 1990	54/3 (5,6)	56/9 (16,1)	0,31 (0,08;1,20) 0,090
	Parsons 1993	74/9 (12)	74/9 (12)	1,00 (0,37;2,68) 1,000
	Metaanaliza badań ($I^2=0,00\%$)			0,64 (0,30;1,40); 0,169
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/2 (3,6)	0,51 (0,04;5,79) 0,586
	Parsons 1993	74/3 (4,1)	74/5 (6,8)	0,58 (0,13;2,53) 0,472
	Metaanaliza badań ($I^2=0,00\%$)			0,56 (0,16;1,97); 0,926
Zdarzenia niepożądane ogółem	Mulholland 1990	54/3 (6)	56/7 (13)	0,41 (0,10;1,68) 0,21
	Parsons 1993	74/7 (9)	74/10 (14)	0,67 (0,24;1,86) 0,441
	Metaanaliza badań ($I^2=0,00\%$)			0,56 (0,25;1,28); 0,585
Ból głowy	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/2 (3,6)	0,51 (0,04;5,79) 0,586
	Parsons 1993	74/0	74/1 (1,4)	0,33 (0,01;8,20) 0,498
	Metaanaliza badań ($I^2=0,00\%$)			0,43 (0,06;2,97); 0,831
Nudności	Mulholland 1990	54/1 (1,9)	56/0	3,09 (0,13;76,17) 0,490
	Parsons 1993	74/1 (1,4)	74/3 (4,1)	0,32 (0,03;3,19) 0,334
	Metaanaliza badań ($I^2=0,00\%$)			0,72 (0,14;3,67); 0,261
Biegunka	Mulholland 1990	54/0	56/2 (3,6)	0,20 (0,01;4,27) 0,300
	Parsons 1993	74/2 (2,7)	74/2 (2,7)	1,00 (0,14; 7,29) 1,000
	Metaanaliza badań ($I^2=74,88\%$)			0,55 (0,12;2,65); 0,378

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM)

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa polisiarczanu pentozanu sodu oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych w zakresie zbieżnych punktów końcowych uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa PPS vs SNM (źródło: AKL wnioskodawcy)

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

Skróty: Skróty: PLC – placebo, PPS – polisiarczan pentozanu sodu; OB – okres obserwacji; SNM – neuromodulacja nerwów krzyżowych

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

Ponadto, w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy uwzględniono publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentozanu sodu opracowaną przez FDA – Lardieri 2021 oraz pracę Proctor 2023.

W opracowanym przez FDA badaniu Lardieri 2021, na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiarczanu pentozanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki. Również w publikacji Proctor 2023, na podstawie analizy dostępnej literatury, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy występowaniem makulopatii barwnikowej u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego stosujących długotrwale polisiarczan pentozanu sodu.

Szczegółowo analizę bezpieczeństwa na podstawie powyższych badań zaprezentowano w AKL wnioskodawcy w rozdziale 9.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

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

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

Ze względu na słabe działanie przeciwzakrzepowe polisiarczanu pentozanu sodu, leku Elmiron nie wolno stosować u pacjentów z czynnymi krwawieniami. Pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi współistniejącej koagulopatii, bądź zwiększonym ryzykiem krwawienia z innej przyczyny (z powodu leczenia innymi produktami leczniczymi wpływającymi na krzepnięcie krwi, takimi jak leki przeciwzakrzepowe, pochodne heparyny, leki trombolityczne lub przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne należy poddawać ocenie pod kątem epizodów krwotocznych. Pacjentów

z trombocytopenią wywołaną przez heparynę lub polisiarczan pentozanu sodu w wywiadzie należy uważnie obserwować podczas leczenia PPS.

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

EMA, FDA, URPL, MHRA, WHO-UMC

Na stronie FDA zarejestrowano zaburzenia widzenia po stosowaniu leku Elmiron. FDA rekomenduje potrzebę podjęcia działań monitorujących w tym zakresie (...)

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

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

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care), neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. interstitial cystitis) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Przy tym należy zauważyć, że w 2021 r. produkt Elmiron podlegał ocenie Agencji w zbliżonym wskazaniu tj. w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera / śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, szczegółowo zdefiniowanym poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego.

W niniejszej analizie klinicznej przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego, przy czym kryterium populacji zostało zawężone uwzględniając potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy. Ponadto, uwzględniono dwa dodatkowe komparatory tj. neuromodulację nerwów krzyżowych oraz cystektomię.

W ramach przedmiotowej oceny, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dodatkowych badań w zakresie skuteczności klinicznej PPS vs BSC względem analizy z 2021 r.

Główną analizę kliniczną dotyczącą porównania PPS w porównaniu do BSC oparto o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych (Mulholland 1990, Parsons 1993). Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego tj. ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*) po 3 mies. leczenia (OR = 2,56 (95% CI: 1,38; 4,74) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) w przypadku stosowania leku Elmiron vs placebo. Ponadto oszacowano istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania przez pacjentów leczonych PPS przez 3 mies. co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) w zakresie bólu, co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu, co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) i wystąpienia wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm³. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz w ocenie pacjenta.

Ponadto, w badaniach włączonych do analizy nie stwierdzono IS różnic w zakresie średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej (Mulholland 1990), zmiany w stosunku do wyjściowej

charakterystyki mikcji (Mulholland 1990 i Parsons 1993), liczby mikcji na dobę (Mulholland 1990) oraz częstotści oddawanie moczu w nocy (Mulholland 1990).

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

Zgodnie z oceną profilu bezpieczeństwa PPS w porównaniu z BSC w oparciu o wyniki badania Mulholland 1990 oraz badania Parsons 1993 dla 3-miesięcznego okresu obserwacji nie wykazano IS różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. utrata pacjentów z badania oraz utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne.

Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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

Zakres badań uwzględnionych w ocenie efektywności praktycznej pozostaje zgodny z AKL z 2021 r. w zakresie uwzględnionych długoterminowych badań prospektywnych tj. Hanno 1997 oraz Jespsen 1998. Przy czym w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiiarczanu pentozanu sodu opracowaną przez FDA – Lardieri 2021 oraz pracę Proctor 2023.

W badaniu Hanno 1997 umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiiarczanu pentozanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstotści oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania.

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

Ponadto w aktualnej AKL wnioskodawca przywołuje badania Lardieri 2021 oraz Proctor 2023, wskazując, iż w opracowanym przez FDA badaniu Lardieri 2021, na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiiarczanu pentozanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki. Również w publikacji Proctor 2023, na podstawie analizy dostępnej literatury, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy występowaniem makulopatii barwnikowej u pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza moczowego stosujących długotrwale polisiiarczan pentozanu sodu.

W odniesieniu do komunikatów bezpieczeństwa, względem oceny z 2021 r., w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa na stronie FDA zamieszczono informację o zarejestrowaniu zaburzeń widzenia po stosowaniu leku Elmiron. FDA rekomenduje potrzebę podjęcia działań monitorujących w tym zakresie.

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiiarczan pentozanu. Jednakże w większości przypadków pacjenci doświadczający makulopatii stosowali polisiiarczan pentozanu długotrwale w dawkach przekraczających zalecaną (...). Podobnie jak w 2021 r. na stronach EMA, WHO-UMC oraz URPLWMIPIB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo w odpowiedzi na prośbę analityków Agencji, w odp. na pismo w sprawie wymagań minimalnych przytoczono główne wyniki przeglądów Lee 2025 oraz Tao 2025 oraz badania Chen 2025, dotyczące oceny potencjalnego związku między stosowaniem PPS a występowaniem makulopatii.

W retrospektywnym badaniu Chen 2025 opartym o analizę danych rzeczywistych z systemu zgłaszania działań niepożądanych FDA (FAERS) z lat 2004–2023 wskazano, iż raportowane dane sugerują silny związek rozwoju makulopatii i stosowania PPS. Przy czym podkreślano zależność od dawki oraz czasu trwania terapii.

W przeglądzie systematycznym Lee 2025, metaanalizy wyników sześciu badań retrospektywnych wykazała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka makulopatii u pacjentów leczonych PPS. Niemniej, wysoka heterogeniczność wyników ($I^2 = 83,6\%$) wskazuje na zróżnicowanie między badaniami. Analiza podgrup wykazała, że zarówno krótszy (<5 lat), jak i dłuższy okres obserwacji wiązał się ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka, przy czym długoterminowe stosowanie PPS zwiększało ryzyko bardziej niż krótkoterminowe.

W ramach wniosków z przeglądu Tao 2025, wskazuje się, że dowody o umiarkowanym poziomie pewności potwierdzają zależność między dawką pentozanu polisiarczanu sodu a ryzykiem wystąpienia makulopatii związanej z jego stosowaniem (metaanaliza 5 obserwacyjnych badań retrospektywnych).

Ponadto, w toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu: dziewięciu przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Santos 2018 oraz Van Ophoven 2019, Imamura 2020, Di 2021, Grigoryan 2022 oraz Widyadharma 2022. Większość powyższych przeglądów pozostaje spójna z przeglądem wnioskodawcy wskazując, że zastosowanie polisiarczanu pentozanu sodu w populacji dorosłych pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego przynosi korzyści w leczeniu objawów IC/BPS. Wyjątek stanowi przegląd grupy Cochrane gdzie na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż leczenie z zastosowaniem PPS nie wpływa istotnie na wyleczenie/poprawę leczenia, zmniejszenie nasilenia bólu, częstotliwość oddawania moczu oraz nokturie. Ponadto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż terapia PPS nie wpływa istotnie na redukcję objawów w skali ICSI.

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM); PPS vs cystektomia

W wyniku przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych lub zabiegiem cystektomii. W wyniku przeglądów dotyczących stosowania SNM i cystektomii w ocenianym wskazaniu, zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, typu single-blind tj. Peters 2007 dla zabiegu SNM oraz 3 badania retrospektywne: Linn 1998, Kim 2014 i Queissert 2022 dla cystektomii.

Z uwagi na duże zróżnicowanie pomiędzy analizowanymi badaniami – dotyczące zarówno populacji pacjentów, przebiegu leczenia oraz długości obserwacji – nie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji. Porównanie PPS vs SNM oraz PPS vs cystektomia przedstawiono w formie jakościowego zestawienia danych.

W odniesieniu do porównania PPS vs SNM raportowane dane wskazują, iż obie porównywane interwencje skutkują poprawą w zakresie zwiększenia objętości mikcji. W przypadku porównania PPS vs cystektomia zarówno w badaniach dot. PPS i cystektomii wykazano poprawę w zakresie zmniejszenia liczby mikcji w ciągu dnia, ograniczenia nokturii oraz zwiększenia objętości oddawanego moczu. Wyższe wartości w zakresie zmian względem wartości wyjściowej raportowano w badaniach oceniających skuteczność cystektomii oraz SNM.

Należy jednak podkreślić nie tylko heterogeniczność włączonych badań, lecz także odmienny charakter porównywanych technologii (doustne leczenie farmakologiczne vs. leczenie zabiegowe), które wpływają na obserwowane efekty zdrowotne, wskazuje na brak podstaw do formułowania wniosków dotyczących porównawczej oceny ich efektywności.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, zastosowanie analizowanych interwencji wiąże się z ryzykiem wystąpienia swoistych działań niepożądanych, jednak mają one odmienny charakter, co wynika z zasadniczej różnicy między leczeniem farmakologicznym a chirurgicznym. W przypadku leczenia chirurgicznego odnotowano podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, takich jak konieczność ponownej operacji czy wydłużona hospitalizacja, które nie są charakterystyczne dla leczenia PPS. Natomiast dla SNM istotne zdarzenia niepożądane nie były raportowane.

Ograniczenia

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami. Analizę skuteczności klinicznej oparto na dwóch RCT, których okres leczenia produktem Elmiron wynosił 3 mies. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w pracach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 dotyczą 3 miesięcy leczenia. Tym samym brak jest wyników w zakresie długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Ponadto należy wskazać, iż zgodnie z proponowanymi zapisami PL jedno z kryteriów wyłączenia stanowi brak poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii a czas leczenia trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego.

Dodatkowo, BSC przyjęte we włączonych badaniach jako komparator względem PPS ograniczało się do placebo uwzględniającego monitorowanie stanu pacjenta (brak aktywnego leczenia stosowanego w ramieniu BSC). Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej w ramach BSC możliwe jest stosowanie leków nierefundowanych, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne. W związku z tym rzeczywiste efekty kliniczne uzyskiwane w warunkach codziennej praktyki mogą odbiegać od tych raportowanych w badaniach klinicznych Mulholland 1990 oraz Parsons 1993.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Technika analityczna

Dla porównania PPS z BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące, ang. *best supportive care*) przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Dla porównania PPS z cystektomią oraz PPS z neuromodulacją nerwów krzyżowych przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję PPS porównywano z BSC oraz dodatkowo z cystektomią oraz neuromodulacją nerwów krzyżowych (SNM).

Perspektywa

Ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Horyzont czasowy

CUA przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. CCA przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Model

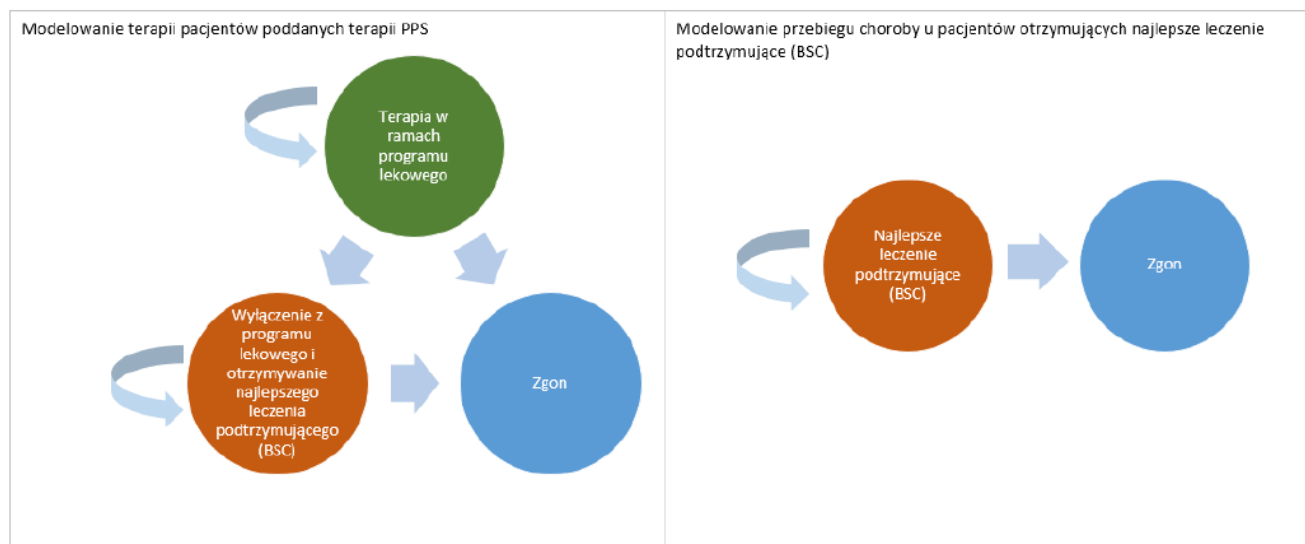
W zaproponowanym przez wnioskodawcę modelu pacjenci kwalifikujący się do leczenia PPS mogą przechodzić między stanami w zależności od stosowanego leczenia oraz spełnienia kryteriów kontynuacji lub wykluczenia z dalszego leczenia.

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

- terapia w ramach programu lekowego – stan dotyczy pacjentów stosujących PPS przy zachowaniu kryteriów rozpoczęcia lub kontynuacji terapii w programie lekowym;
- wyłączenie z programu lekowego i otrzymywanie najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC) – stan dotyczy pacjentów, którzy zostali wyłączeni z programu lekowego (wystąpienie nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, ciąży lub w związku z utratą korzyści z leczenia, tj. w przypadku, gdy spełnione zostaną kryteria wyłączenia związane z oceną skuteczności zapisane we wnioskowanym programie lekowym);
- najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) – stan dotyczy pacjentów w ramieniu komparatora (BSC);
- zabieg cystektomii – dotyczy tylko ramienia modelu, w którym pacjentów poddano cystektomii;
- zabieg neuromodulacji nerwu krzyżowego – dotyczy tylko ramienia modelu, w którym pacjentów poddano neuromodulacji nerwu krzyżowego;

- zgon – dotyczy wszystkich ramion modelu (prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w modelu przyjęto na poziomie prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej Polski).

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc. We wnioskowanym programie lekowym pierwsze trzy wizyty kontrolne u specjalisty urologa będą odbywać się co 4 tygodnie, co w przybliżeniu odpowiada częstotliwości jednego miesiąca. Następne wizyty kontrolne będą odbywać się co 3 miesiące lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania. Celem wizyt kontrolnych jest ocena skuteczności oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.2.2.]

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

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

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

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

Prawdopodobieństwa przebywania w danym stanie zostały skalkulowane tak aby odpowiadały korekcie do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu pozwala uwzględnić osiąganie danego stanu zdrowia średnio w połowie cyklu modelu. Bez tej korekty osiąganie danego stanu miałyby miejsce jedynie na początku cyklu modelu, co prowadziłoby do przeszacowania czasu przebywania w danym stanie. (...)

W przypadku modelowania kosztów oraz efektów zastosowania cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych uwzględniono modelowanie identyczne jak w przypadku ramienia BSC, z tą różnicą, że nie

uwzględniono odpowiedzi na leczenie, lecz uwzględniono zmiany w liczbie punktów ICSI raportowane w badaniach klinicznych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną PPS w porównaniu do placebo (brak aktywnego leczenia) oceniono w badaniach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993.

Ze względu na brak badań przedstawiających bezpośrednie porównanie między PPS i neuromodulacją nerwów krzyżowych lub zabiegiem cystektomii oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (m.in. ze względu na heterogeniczność badań) w ramach oceny klinicznej powyższych interwencji przedstawiono zestawienie danych raportowanych w badaniach Mulholland 1990 i Parsons 1993 dla PPS, Peters 2007 dla zabiegu SNM oraz Linn 1998, Kim 2014 i Queissert 2022 dla cystektomii.

Szczegółowe informacje oraz komentarz dot. skuteczności przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 4.

Charakterystyka populacji

Populację stanowią dorośli pacjenci chorzy na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera. Charakterystykę określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Charakterystyka populacji wykorzystana w modelu ekonomicznym [uzupełnienie do analiz wnioskodawcy, rozdz. 3.1.]

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
Wiek początkowy	44,16 lat	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003)
Odsetek kobiet	91,2%	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Mulholland 1990, Parsons 1987, Parsons 1993, Nickel 2015, Sant 2003)
Wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (kwestionariusz ICSI)	13,73 punktów	W oparciu o charakterystyki wyjściowe populacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (Nickel 2015, Sant 2003)

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.3.1. oraz w uzupełnieniu do raportu.

Parametry kliniczne

Na podstawie analizy klinicznej oraz przy uwzględnieniu uwag z rekomendacji NICE 2019 wyznaczono parametry kliniczne uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Parametry kliniczne wykorzystane w analizie ekonomicznej [uzupełnienie do analiz wnioskodawcy, rozdz. 3.1.]

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
PPS		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	30,47%	W oparciu o wyniki analizy klinicznej
Zmiana liczby punktów wg ICSI, pacjenci z odpowiedzią na leczenie	-6,33	Wartości preferowane przez ERG (evidence review group) w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA (NICE 2019)
Zmiana liczby punktów wg ICSI, pacjenci bez odpowiedzi na leczenie	-0,76	Wartości preferowane przez ERG w ramach oceny brytyjskiego raportu HTA (NICE 2019)
prawdopodobieństwo przerwania leczenia	3,13% w skali 3 miesięcy	W oparciu o wyniki badań Mulholland 1990 i Parsons 1993
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię w 5. roku	9%	W związku z brakiem odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych wykorzystano prognozy przedstawione w angielskim raporcie oceny technologii medycznej, przeprowadzonym przez ERG (NICE 2019)
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię w 10. roku	4%	
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię w 20. roku	1%	

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
BSC		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	14,62%	W oparciu o wyniki analizy klinicznej
Roczny wzrost liczby punktów wg ICSI	0,00	Przebieg IC wiąże się z progresją choroby. Jako założenie podstawowe przyjęto brak progresji choroby wyrażony wzrostem liczby punktów według kwestionariusza ICSI
Cystektomia		
wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC	17,82	W oparciu o analizę kliniczną
końcowa wartość wskaźnika objawów IC	9,86	
Neuromodulacja nerwów krzyżowych		
wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC	14,30	W oparciu o analizę kliniczną
końcowa wartość wskaźnika objawów IC	10,70	
Zdarzenia niepożądane		
Wystąpienie makulopatii barwnikowej, chorzy na IC, bez leczenia PPS	0,0682%/miesięcznie (0,340% w skali roku)	Wartości przyjęte w oparciu o przegląd systematyczny i metaanalizę Lee 2025
Wystąpienie makulopatii barwnikowej, chorzy na IC, leczeni PPS przez 4 lata lub krócej	0,0858%/miesięcznie (0,428% w skali roku)	
Wystąpienie makulopatii barwnikowej, chorzy na IC, leczeni PPS przez 5 lat lub dłużej	0,1003%/miesięcznie (0,500% w skali roku)	

Prawdopodobieństwo zgonu w modelu przyjęto na poziomie prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej polskiej, na podstawie danych GUS (GUS 2023).

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.3.2.-2.3.6. oraz w uzupełnieniu do raportu.

Uwzględnione koszty i zużycie zasobów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty zabiegów;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty monitorowania pacjenta w programie lekowym i poza;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono najważniejsze dane, szczegóły znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8 oraz w uzupełnieniu do raportu.

W analizie podstawowej założono, że produkt leczniczy Elmiron będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego.

Tabela 22. Koszty produktu leczniczego Elmiron

Produkt		CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]
Elmiron 90 kaps. po 100 mg	Bez RSS						0
	Z RSS						

Zgodnie z ChPL Elmiron zalecana dawka PPS wynosi 300 mg/dobę w postaci 1 kapsułki 100 mg, przyjmowanej 3 razy na dobę. Odpowiedź na leczenie PPS należy oceniać co 6 miesięcy. W razie braku poprawy po upływie 6 miesięcy stosowania, terapię należy przerwać. U osób reagujących na leczenie stosowanie PPS należy kontynuować długotrwale, dopóki utrzymuje się reakcja na leczenie.

W analizie przyjęto konserwatywnie współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Tabela 23. Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej [uzupełnienie do analiz wnioskodawcy, rozdz. 3.1.]

Parametr		Wartość	Komentarz/źródło
PPS			
Elmiron koszt roczny	Bez RSS		
	Z RSS		
Koszt kwalifikacji do programu			Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ.
Koszt diagnostyki w programie lekowym: 1 rok			Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ.
Koszt diagnostyki w programie lekowym: 2 rok			Koszt wyznaczony w oparciu o zużycie zasobów zgodne z wnioskowanym projektem programu lekowego. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ.
Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania poza programem lekowym		12,66 zł	W skali roku: 2 wizyty w poradni urologicznej. Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ.
Cystektomia			
Koszt jednostkowy świadczenia		38 735,00 zł	Statystyki NFZ za 2023 roku: średnia wartość hospitalizacji w grupach JGP L21 KOMPLEKSOWE ZABIEGI PĘCHERZA MOCZOWEGO Z WYTWORZENIEM PRZETOKI oraz L22 DUŻE OTWARTE ZABIEGI NA PĘCHERZU MOCZOWYM ważona liczbą hospitalizacji. Szczegóły przedstawiono w modelu w arkuszu „Dane_NFZ”.
wizyta u specjalisty urologa		75,99 zł	Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ. Założenie: 4 wizyty/rok (co 3 mies.)
Neuromodulacja nerwów krzyżowych			
koszt jednostkowy świadczenia		63 984,35 zł	Suma kosztu jednostkowego świadczenia „Neuromodulacja krzyżowa - I etap - wszczepienie elektrody testowej” oraz średniej wartości hospitalizacji dla grupy JGP „A04 WSZCZEPIENIE/WYMIANA STYMULATORA RDZENIA KRĘGOWEGO LUB WYMIANA GENERATORA DO STYMULACJI STRUKTUR GŁĘBOKICH MÓZGU”. Szczegóły przedstawiono w modelu w arkuszu „Dane_NFZ”.
wizyta u specjalisty urologa		75,99 zł	Koszty jednostkowe zgodne z taryfikatorami opłat NFZ. Założenie: 4 wizyty/rok (co 3 mies.)
Zdarzenia niepożądane			
Makulopatia barwnikowa: koszt leczenia/zabiegu		12 620,50 zł	Przyjęto koszt na poziomie kosztu witrektomii.
Makulopatia barwnikowa: koszt wizyt ambulatoryjnych		129,15 zł	Wizyta w poradni specjalistycznej okulistycznej co 6 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.3.7., 2.3.8. oraz w uzupełnieniu do raportu.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia z badania Cervigni 2017. W publikacji przedstawiono wartości użyteczności oszacowane metodą EQ-5D w populacji chorych na IC/BPS (na początku badania, po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii z rozróżnieniem na zastosowane leczenie – HA/CS (kwas hialuronowy plus siarczan chondroityny) oraz DMSO (dimetylosulfotlenek)). Ponadto z publikacji Cervigni 2017 wykorzystana została wyraźna zależność pomiędzy użytecznością i oceną objawów w skali ICSI. Zależność pomiędzy użytecznością oraz ICSI wyznaczono z wykorzystaniem regresji liniowej.

Tabela 24. Użyteczności stanów wykorzystane w modelu ekonomicznym [uzupełnienie do analiz wnioskodawcy, rozdz. 3.1.]

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
Użyteczność		Użyteczność wyznaczono z zależności pomiędzy ICSI i EQ-index (Cervigni 2017).

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
Użyteczność związana z wystąpieniem makulopatii barwnikowej	Obniżenie użyteczności o 34%	Przegląd systematyczny Yu 2023. Przyjęto obniżenie jakości życia na poziomie minimalnej jakości życia spośród przytoczonych wartości dla wszystkich wymienionych schorzeń oczu (0,66 przy wystąpieniu zaćmy).

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.3.9. oraz w uzupełnieniu do raportu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA – PPS vs BSC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDACTED] PLN/QALY, natomiast w wariancie bez RSS 136 453 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PPS	BSC	PPS	BSC
	bez RSS		z RSS	
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	136 453		[REDACTED]	

Skróty: BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); PPS – polisiarczan pentozanu sodu; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

CCA – PPS vs cystektomia, PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania PPS we wnioskowanym wskazaniu jest najniższy spośród ocenianych interwencji niezależnie od uwzględnienia lub braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. [REDACTED]

Jednocześnie analiza wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu Elmiron u pacjentów z rozważanej populacji, charakteryzuje się [REDACTED].

Współczynniki kosztów do efektywności terapii były najniższe w przypadku pacjenta leczonego z zastosowaniem produktu Elmiron, a najwyższe w przypadku neuromodulacji nerwów krzyżowych.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

⁹ 217 641 zł/QALY

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej - analiza kosztów konsekwencji (CCA) z perspektywy NFZ

Składowa kosztów	Wariant bez RSS [PLN]			Wariant z RSS [PLN]		
	PPS	cystektomia	SNM	PPS	cystektomia	SNM
Koszty [PLN]						
Lek		-	-		-	-
Zabieg						
Monitorowanie						
Leczenie zdarzeń niepożądanych						
Koszt całkowity [PLN]						
Konsekwencje zdrowotne						
ICSI: wartość początkowa (punkty)						
ICSI: wartość końcowa (punkty)						
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)						
CUR						
Koszt uzyskania QALY (PLN/QALY)	58 515	101 063	180 290		101 063	180 290

Skróty: CUR – współczynnik kosztów użyteczności; PPS – wielosiarczan pentozanu sodu; RSS – instrument podziału ryzyka; SNM – neuromodulacja nerwów krzyżowych

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W odniesieniu do art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wnioskodawca wskazuje (odp. na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych), że (...) *Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne porównujące produkt leczniczy elmiron z najlepszym leczeniem podtrzymującym. W skład najlepszego leczenia podtrzymującego wchodzi monitorowanie przebiegu choroby, które w Polsce ma miejsce w ramach porad ambulatoryjnych (m.in. w poradni urologicznej). Porady ambulatoryjne są w Polsce finansowane ze środków publicznych. Wobec powyższego analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologią medyczną (porady ambulatoryjne), w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Ustawa o refundacji nie wskazuje, że wymagane jest, aby dla każdego komparatora wskazano randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku nad komparatorem.*

Wobec powyższego nie zachodzą warunki, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, czyli nie ma konieczności kalkulacji cen wynikających z art. 13 Ustawy o refundacji.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedłożonych analiz BSC zostało zdefiniowane jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Zdaniem analityków Agencji wskazane postępowanie nie stanowi refundowanej technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach, tj. *leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne*. Tym samym, w przypadku uwzględnienia BSC określonego powyższą definicją, okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ze względu na brak refundowanego komparatora, a nie w związku przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

W analizach wnioskodawcy terapię PPS dodatkowo porównano względem cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych, które mogą stanowić opcję leczenia u części pacjentów z ocenianej populacji. Wnioskodawca nie uwzględnił jednak powyższych technologii w oszacowaniach analizy progowej. Należy

¹⁰ 217 641 PLN/QALY

zauważyć, że przedstawiona przez wnioskodawcę AKL nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku Elmiron nad powyższymi technologiami medycznymi, co wskazuje, iż w subpopulacji, w której powyższe interwencje stanowią komparator zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym istnieje konieczność oszacowania cen wynikających z tego przepisu.

Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych w zakresie długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, co przekłada się bezpośrednio na brak możliwości oszacowania kosztów w długim horyzoncie czasowym, co potwierdzają wyniki analizy wrażliwości dla przeprowadzonej CCA (współczynnik CUR w zakresie [] PLN/QALY dla SNM; [] PLN/QALY dla cystektomii), możliwość oszacowania wiarygodnych cen progowych nie jest możliwa.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę uwzględniającą 58 wariantów dla 35 scenariuszy, dotyczących skrajnych wartości:

- wieku (19, 81 lat; Zakres zgodnie z minimum oraz maksimum z badania Parsons 1987.);
- odsetka kobiet (Wartość minimalną przyjęto na poziomie odsetka z grupy BSC z badania Nickel 2015 (85,6%). Wartość maksymalną ustalono na poziomie największej możliwej wartości (tj. 100%).);
- wyjściowych wartości wskaźnika objawów IC (kwestionariusz ICSI) (10,34, 17,03; Zakres przyjęto jako wartość wyjściowa +/- błąd standardowy (3,3);
- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie PPS (28%; 32%; Zakres przyjęto w oparciu o minimalne oraz maksymalne odsetki z poszczególnych badań włączonych do metaanalizy (Mulholland 1990, Parsons 1993).);
- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie BSC (13%; 16%; Zakres przyjęto w oparciu o minimalne oraz maksymalne odsetki z poszczególnych badań włączonych do metaanalizy (Mulholland 1990, Parsons 1993).);
- PPS: zmiana liczby punktów wg ICSI u pacjentów z odpowiedzią na leczenie (przyjęto ± 1 punkt względem wartości wyjściowej);
- PPS: zmiana liczby punktów wg ICSI u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (przyjęto zakres: -1 punkt od wartości wyjściowej dla wartości minimum oraz wartość zerową dla maksimum);
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia PSS w ciągu trzech pierwszych miesięcy terapii (przyjęto zakres $\pm 100\%$ wartości wyjściowej);
- odsetka pacjentów kontynuujących terapię w 5., 10. i 20. roku analizy (przyjęto zakres zmienności $\pm 50\%$ wartości wyjściowej);
- rocznego wzrostu liczby punktów wg ICSI w przypadku BSC (przyjęto progresję na poziomie wzrostu liczby punktów według kwestionariusza ICSI o 0,1 punkt rocznie);
- cystektomia: wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- cystektomia: końcowa wartość wskaźnika objawów IC (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- neuromodulacja: wyjściowa wartość wskaźnika objawów IC (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- neuromodulacja: końcowa wartość wskaźnika objawów IC (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- wystąpienia makulopatii barwnikowej u chorych na IC: bez leczenia PSS, leczonych PPS przez 4 lata lub krócej, leczonych PPS przez 5 lata lub dłużej (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- użyteczności ([]; w deterministycznej analizie wrażliwości przyjęto zakresy na poziomie kwartyli (0,25 i 0,75) z rozkładu normalnego przyjętego w probabilistycznej analizie wrażliwości.);
- użyteczności związanej z wystąpieniem makulopatii barwnikowej (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);

- ceny produktu Elmiron (przyjęto zakres +/- 10% wartości wyjściowej);
- cystektomia: kosztów jednostkowych świadczenia (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- neuromodulacja: kosztów jednostkowych świadczenia (przyjęto zakres +/- 20% wartości wyjściowej);
- kosztów kwalifikacji do programu lekowego (przyjęto zakres zmienności $\pm 20\%$ wartości z analizy podstawowej);
- kosztów diagnostyki w programie lekowym w 1. i w 2. roku (przyjęto zakres zmienności $\pm 20\%$ wartości z analizy podstawowej);
- miesięcznych kosztów diagnostyki/monitorowania poza programem lekowym (przyjęto zakres zmienności $\pm 20\%$ wartości z analizy podstawowej);
- kosztów leczenia/zabiegu w przypadku makulopatii barwnikowej (przyjęto zakres -50% oraz +100% wartości wyjściowej);
- kosztów wizyt ambulatoryjnych w przypadku makulopatii barwnikowej (przyjęto zakres -50% oraz +100% wartości wyjściowej);
- częstotliwości wizyt w poradni urologicznej pacjentów po zabiegach cystektomii lub neuromodulacji (Przyjęto mniejsze częstotliwości)
- rocznych współczynników dyskontowania kosztów (0% dla kosztów, 0% dla efektów, 0% dla kosztów i efektów);
- długości horyzontu w CUA i CCA (5, 10 lat).

Największy wpływ na wyniki CUA mają scenariusze zakładające

W wariancie z RSS roczny koszt stosowania PPS odpowiednio

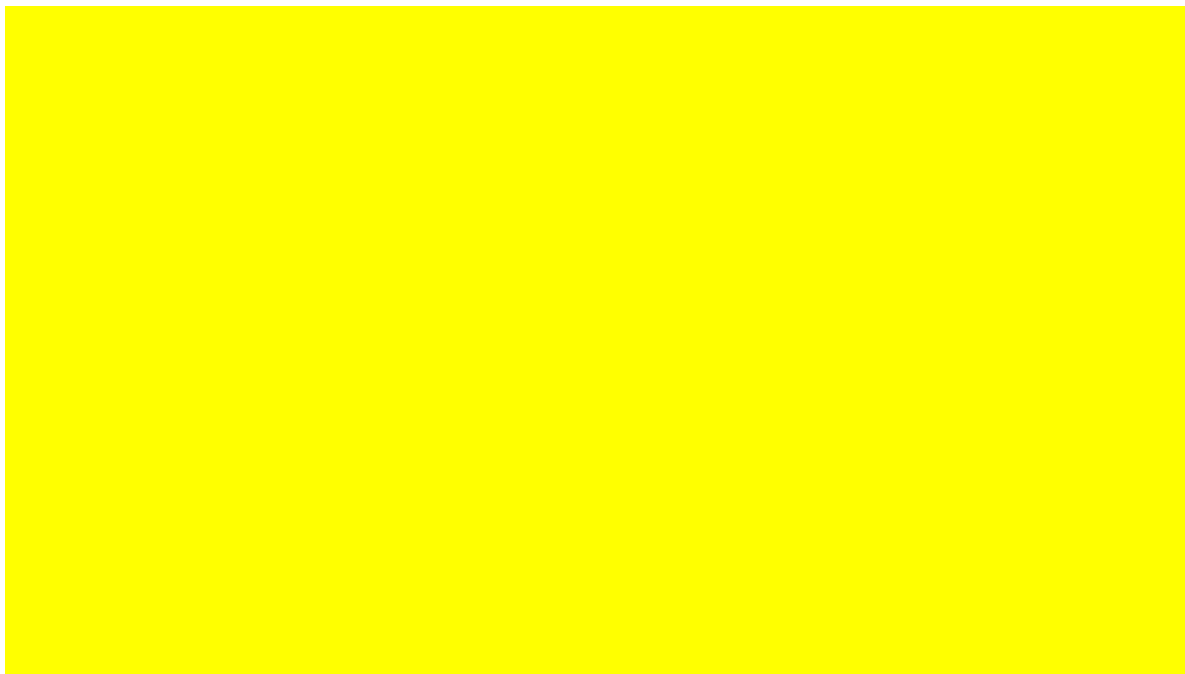
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości CCA z RSS

Wariant analizy wrażliwości	PPS			Cystektomia			Neuromodulacja nerwów krzyżowych		
	Koszt [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
Analiza podstawowa									
Wyjściowa wartość OLS (ICSI), PPS; maksimum									
Elmiron: cena; minimum									
Cystektomia. Koszt jednostkowy świadczenia; minimum									
Cystektomia. Koszt jednostkowy świadczenia; maksimum									
Cystektomia. ICSI, wartość końcowa; maksimum									
Neuromodulacja nerwów krzyżowych. Koszt jednostkowy świadczenia; minimum									
Neuromodulacja nerwów krzyżowych. Koszt jednostkowy świadczenia; maksimum									
Neuromodulacja nerwów krzyżowych. ICSI, wartość końcowa; maksimum									
horyzont czasowy; maksimum									

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy w uzupełnieniu raportu.

Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono symulację dla 1000 powtórzeń, w której wybrane parametry wejściowe (dot. kosztów oraz QALY) zostały wylosowane z określonych rozkładów prawdopodobieństwa. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy



Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania PPS vs BSC w wariancie z RSS [uzupełnienie do raportu wnioskodawcy]



Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania PPS vs BSC w wariancie bez RSS [uzupełnienie do raportu wnioskodawcy]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przedstawiono CUA dla porównania PPS vs BSC oraz CCA dla porównania PPS vs cystektomia i PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 20-letni horyzont analizy, wskazując, że po 20 latach jedynie potencjalnie 1% pacjentów kontynuuje leczenie. W analizie wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego (5 i 10-letnie). Nie testowano dłuższego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

Perspektywa analizy

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

W świetle Wymagań minimalnych oraz Wytycznych HTA obligatoryjne jest przeprowadzenie analizy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (NFZ+pacjent). Perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent uwzględniają koszty medyczne bezpośrednie. Perspektywy NFZ i pacjenta nie uwzględniają zatem

kosztów społecznych, które w populacji chorych na IC stanowią bardzo ważny aspekt socjoekonomiczny, co przedstawiono szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego. Uwzględnienie perspektywy społecznej mogłoby skutkować znaczącą redukcją wartości współczynnika ICUR na korzyść PPS.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Komentarz dotyczący oszacowania cen progowych i cen wynikających z art. 13 przedstawiono w rozdz. 5.2.2.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo PPS

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

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

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

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

Zespół ERG opracował prognozę w oparciu o modelowanie z wykorzystaniem danych z publikacji Hanno 1997.

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

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

Skuteczność BSC

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

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

W związku z powyższym w analizie przyjęto brak wzrostu. W analizie wrażliwości przyjęto średni wzrost nasilenia objawów według kwestionariusza ICSI na poziomie 0,1 pkt rocznie. Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że uwzględnienie wzrostu nasilenia objawów skutkuje zmniejszeniem wartości współczynnika ICUR o 5 tys. zł/QALY.

Wobec powyższego przyjęte w modelu założenie o braku wzrostu należy uznać za konserwatywne, tj. działające na niekorzyść produktu leczniczego elmiron.

Użyteczności

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

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

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

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

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

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

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

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących PPS z cystektomią lub z neuromodulacją nerwów krzyżowych. Nie istniała również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Porównanie charakterystyk z badań dla PPS, cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych wskazało na istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji. Różnice te uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa. Nie było możliwe zatem przeprowadzenie analizy porównawczej. Zgodnie z Wytycznymi HTA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej przyjęto, że BSC ograniczone jest do braku aktywnego leczenia (założono, że pacjent nie stosuje żadnych leków i podlega monitorowaniu). Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej w ramach BSC możliwe jest stosowanie nierefundowanych leków np. przeciwbólowych czy przeciwdepresyjnych (np. amitryptyliny). W związku z tym rzeczywiste koszty oraz przyjęte efekty kliniczne mogą odbiegać od oszacowań przedstawionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W celu identyfikacji ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (patrz AE wnioskodawcy, rozdz. 2.2.3.).

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. (...)

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

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W związku z brakiem badań klinicznych przedstawiających skuteczność w praktyce klinicznej w długim okresie obserwacji, nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy podstawowej. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

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

Dla porównania PPS z BSC przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w 20-letnim horyzoncie czasowym. Dla porównania PPS z cystektomią oraz PPS z neuromodulacją nerwów krzyżowych przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA) w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted] PLN/QALY, natomiast w wariancie bez RSS 136 453 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania PPS we wnioskowanym wskazaniu jest [redacted]

Jednocześnie analiza wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu Elmiron u pacjentów z rozważanej populacji, charakteryzuje się

Współczynniki kosztów do efektywności terapii były najniższe w przypadku pacjenta leczonego z zastosowaniem produktu Elmiron, a najwyższe w przypadku neuromodulacji nerwów krzyżowych.

Największy wpływ na wyniki analizy mają scenariusze zakładające

Największy wpływ na wyniki CCA ma

Do ograniczeń analizy należy ekstrapolowanie wyników na długi horyzont czasowy na podstawie badań o krótkich okresach obserwacji (np. w zakresie odsetka pacjentów, u których leczenie będzie skuteczne) oraz przyjęcie jako BSC braku aktywnego leczenia (brak stosowania leków, jedynie monitorowanie stanu pacjenta), co może nie odpowiadać w pełni rzeczywistej praktyce klinicznej. Należy również zauważyć, że z powodu braku możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa , przedstawiono analizę kosztów konsekwencji, której wyniki obarczone są niepewnością, na co wskazują wyniki analizy wrażliwości (współczynnik CUR w zakresie PLN/QALY dla SNM; PLN/QALY dla cystektomii).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia finansowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w polskim systemie opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego leczenia dorosłych chorych na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W pierwotnej analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Niemniej, w ramach odpowiedzi na prośbę z pisma w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki BIA w pięcioletnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie podstawowej porównano ze sobą scenariusz istniejący, który zakładał brak refundacji produktu Elmiron w populacji docelowej i stosowanie BSC u wszystkich pacjentów oraz scenariusz nowy, w którym założono, że terapia produktem Elmiron będzie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W wariancie dodatkowym uwzględniono hipotetyczną sytuację, w której PPS przejmie również udziały neuromodulacji nerwów krzyżowych i cystektomii, tj. przejmie udziały od metod leczenia stosowanych u pacjentów w potencjalnie bardziej zaawansowanym stanie wymagających inwazyjnych terapii.

Warianty analizy

Analizę wrażliwości przeprowadzono w trzech wariantach w zależności od liczebności populacji: minimalnym, podstawowym i maksymalnym oraz w dwóch wariantach w zależności od udziału rynkowego PFS: zakładającego wolniejsze tempo przejmowania udziałów (wariant dodatkowy 1.) oraz zakładający szybsze tempo przejmowania udziałów w 1. roku (wariant dodatkowy 2.).

Dodatkowo w ramach analizy dodatkowej BIA wnioskodawca przeprowadził obliczenia uwzględniające neuromodulację nerwów krzyżowych oraz cystektomię jako dodatkowe komparatory.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przyjęto na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2020 (dane dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego).

Niemniej biorąc pod uwagę, iż dane NFZ nie umożliwiają określenia liczebności populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę z udziałem polskich ekspertów leczących chorych na IC.

Zgodnie z powyższym badaniem

W kolejnym kroku, liczbę pacjentów rozpoczynających terapie PPS w scenariuszu nowym dla lat 1-3, oszacowano jako iloczyn liczby pacjentów oraz udziału PPS w liczbie pacjentów (pacjentów odpowiednio dla 1., 2. i 3. roku refundacji). Dla roku 4.: iloczyn różnicy pomiędzy latami 4 i 3 oraz udziału PPS w liczbie pacjentów w 4. roku. Dla roku 5.: iloczyn różnicy pomiędzy latami 5 i 4 oraz udziału PPS w liczbie pacjentów w 5. roku. Uwzględniono zatem, że w pierwszych trzech latach następuje wzrost liczby pacjentów leczonych PPS, natomiast w latach 4-5 leczenie z zastosowaniem PPS rozpoczynają nowi pacjenci, którzy napłynęli do populacji docelowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	Etap oszacowań	Liczba pacjentów					Źródło
		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	
A	Liczba chorych z IC w Polsce						Ankieta ekspercka przeprowadzona przez wnioskodawcę
B	Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego						
C	Liczba chorych z IC w Polsce spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego						Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z ankiety eksperckiej
D	Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla PPS w kolejnych latach						Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych z ankiety eksperckiej (wzrost rok do roku)*.
E	Udział PPS pacjentów w liczbie pacjentów						Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z ankiety eksperckiej i założeń własnych [^]
F	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię						Dla lat 1-3: D x E Dla roku 4.: iloczyn różnicy pomiędzy latami 4 i 3 Dla roku 5.: iloczyn różnicy pomiędzy latami 5 i 4

[^] 65% pacjentów rozpocznie terapię w 2. roku, a kolejna połowa – w 3. roku.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przeprowadził obliczenia uwzględniające neuromodulację nerwów krzyżowych oraz cystektomię jako dodatkowe komparatory przyjmując, że

Koszty

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

Dawkowanie

Dawkowanie PFS przyjęto na poziomie 3 x 100 mg/dobę i jest ono zgodne z dawkowaniem zaprezentowanym w ChPL.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wynik analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku ¹					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana					
Pacjenci rozpoczynający terapię PPS w poszczególnych latach					

W przypadku wariantu bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 4,4 mln PLN w 1. roku; 6,2 mln PLN w 2. roku, 8 mln PLN w 3. roku; 5,4 mln PLN w 4. roku; 4,9 mln PLN w 5. roku.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z RSS: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Elmiron					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Koszty Elmiron					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz inkrementalny					
Koszty Elmiron					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					

BSC – best supportive care; PPS – polisiarczan pentozanu sodu

*w ramach pozostałych kosztów uwzględniono koszty monitorowania i diagnostyki w PL, BSC

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz inkrementalny					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	4 405 936	6 191 450	7 965 789	5 415 569	4 858 180

BSC – best supportive care; PPS – polisiarczan pentożanu sodu)

*w ramach pozostałych kosztów uwzględniono koszty monitorowania i diagnostyki w PL, BSC

Analiza dodatkowa

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przeprowadził obliczenia uwzględniające udział neuromodulacji nerwów krzyżowych oraz cystektomii jako dodatkowych komparatorów przyjmując, że

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z RSS: oszacowania wnioskodawcy (analiza dodatkowa)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz inkrementalny					
Koszty Elmiron	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■

Skróty: BSC – best supportive care; PPS – polisiarczan pentożanu sodu; SNM - Neuromodulacja nerwów krzyżowych (ang. sacra neuromodulation); RC – cystektomia (ang. radical cystectomy)

*w ramach pozostałych kosztów uwzględniono koszty monitorowania i diagnostyki w PL, BSC, SNM, RC

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przyjęto na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2020 (dane dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego). Niemniej biorąc pod uwagę, iż dane NFZ nie umożliwiają określenia liczebności populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę z udziałem polskich ekspertów leczących chorych na IC.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w analizie pierwotnej przyjął 3-letni horyzont czasowy, w czasie którego dojdzie do ustalenia równowagi na rynku. Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na prośbę z pisma ws wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił wyniki BIA w 5-letnim horyzoncie czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków oraz koszty świadczeń specjalistycznych związanych z wykonaniem programu lekowego uwzględnionych w analizie zostały przyjęte zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	 Wnioskodawca nie przedstawił danych potwierdzających takie podejście.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca jako komparator wariancie podstawowym obrał najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care), tj. monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Niemniej, jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia można zastosować m.in.: amitrypylinę, hydroksyzynę i farmakoterapię dopęcherzową. Amitrypylina i hydroksyzyna nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu, ale mogą być stosowane w leczeniu objawów BPS (amitrypylina refundowana jest w leczeniu bólu).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Prognozy przyszłej sprzedaży leku Elmiron oparto o wyniki badania ankietowego przeprowadzone wśród 5 polskich ekspertów klinicznych. Dane NFZ pozwoliły jedynie na określenie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Powyższe dane nie umożliwiają określenia liczebności populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy CeZ na potrzeby niniejszego raportu, liczba pacjentów dorosłych rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: N30.1 – Zespół bolesnego pęcherza moczowego wyniosła w latach 2022-2024 odpowiednio 1 436 w 2022 r., 1 507 w 2023 r., 1 524 w 2024 r. Wartości te pozostają w zgodzie z wynikami ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę,

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	W wariancie podstawowym wartości nie są zgodne z deklarowaną liczbą opakowań z wniosku.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy przetestowano warianty minimalny i maksymalny. Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 2.9.1. AWB wnioskodawcy):

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej

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

W analizie wpływu na budżet z 2020 roku uwzględniono opinię wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów, według której w Polsce szacunkowo jest [] chorych na zespół bolesnego pęcherza moczowego. Liczebność ta została oszacowana w oparciu o zagraniczne współczynniki chorobowości.

Analiza weryfikacyjna z 2021 roku przedstawiła dane NFZ za lata 2018-2020 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym według kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Liczebność w latach 2018-2020 wyniosła odpowiednio 1 806, 1 968 oraz 1 627. Opis danych NFZ nie dostarczył informacji o występowaniu glomerulacji lub zmian Hunnera. Należy oczekiwać, że liczba pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do nowego projektu programu lekowego będzie znacznie mniejsza od danych NFZ, gdyż w projekcie programu lekowego zapisano szereg zawężających kryteriów włączenia.

Aby oszacować aktualną liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do nowego projektu programu lekowego przeprowadzono badanie ankietowe z udziałem polskich ekspertów leczących chorych na IC. Badanie ankietowe wskazało, []

[] W świetle braku opublikowanych polskich danych epidemiologicznych oraz braku precyzyjnych danych sprawozdawczych NFZ, badanie ankietowe stanowiło optymalne źródło oszacowań, znacząco podnoszące wiarygodność oszacowań w porównaniu do analizy z 2020 roku, gdy oszacowania były oparte na zagranicznych współczynnikach chorobowości.

- Udział produktu leczniczego Elmiron w liczbie chorych na IC

[]

- Ograniczenie związane z leczeniem

Analiza wpływu na budżet wykorzystuje koszty modelowane w analizie ekonomicznej, wobec czego do ograniczeń analizy wpływu na budżet należy dodać ograniczenia modelu farmakoekonomicznego wyszczególnione w analizie ekonomicznej.

W modelu uwzględniona została ocena odpowiedzi na leczenie. Wykorzystano wyniki z analizy klinicznej. W badaniach ocena została przeprowadzona po 3 miesiącach terapii. Przyjęto, że po 3. miesiącu odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzyma się na stałym poziomie u pacjentów kontynuujących terapię

z zastosowaniem PPS. W związku z brakiem danych wyznaczonych dla okresu obserwacji dłuższego niż 3 miesięcy, przyjęto założenie o utrzymaniu się stanu.

Trzyletni horyzont niniejszej analizy oznacza, że zastosowanie mają jedynie ograniczenia dotyczące krótkiego horyzontu czasu. Natomiast nie mają zastosowania ograniczenia modelu związane z prognozowaniem długoterminowym, do których zaliczają się m.in. założenia dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących terapię w 5., 10. i 20. roku.

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

[Redacted text block]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości zakładając zmienność poniższych parametrów:

- Liczebność populacji docelowej [Redacted]

- Udział rynkowy PPS [Redacted]

Szczegółowy opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.6 AWB wnioskodawcy.

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.4.3. odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia finansowania produktu leczniczego elmiron (polisiarczan pentozanu sodu, PPS) w polskim systemie opieki zdrowotnej w ramach programu lekowego leczenia dorosłych chorych na śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (IC, ang. *interstitial cystitis*) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Wnioskodawca uwzględnił, że w pierwszych trzech latach następuje gwałtowny wzrost liczby pacjentów leczonych PPS, natomiast w latach 4-5 leczenie z zastosowaniem PFS rozpoczynają nowi pacjenci, którzy napłynęli do populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron w ramach programu lekowego wydatki płatnika publicznego

W przypadku wariantu bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 4,4 mln PLN w 1. roku; 6,2 mln PLN w 2. roku; 8 mln PLN w 3. roku; 5,4 mln PLN w 4. roku; 4,9 mln PLN w 5. roku.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przeprowadził obliczenia uwzględniające

Głównym ograniczeniem BIA jest niepewność oszacowań liczebności populacji, którą oszacowano w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów.

Niemniej, podkreślając trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż BIA wykorzystuje koszty modelowane w analizie ekonomicznej, ograniczenia zidentyfikowane dla modelowania farmakoekonomicznego pozostają wiążące również w analizie wpływu na budżet.

 Należy podkreślić, że powyższe zestawienie uwzględnia wyniki w wariancie bez RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Elmiron we wskazaniu: leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *elmiron*. Wyszukiwanie ograniczono do opracowań dostępnych w języku angielskim i polskim. W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 5 rekomendacji: 4 pozytywne (NICE 2019, NHS 2019, HAS 2018, Zorginstituut Nederland 2020) oraz 1 negatywną (NCPE 2019). W ramach opracowania wnioskodawcy uwzględniono również negatywną rekomendację agencji hiszpańskiej (AEMPS 2021 r.) opublikowaną w języku hiszpańskim.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji refundacyjnych względem oceny Agencji przeprowadzonej w 2021 r.

W ramach pozytywnych rekomendacji wskazuje się na wyższą skuteczność PPS w porównaniu z placebo (NICE 2019, NHS 2019, ZIN 2020) oraz możliwą niewiele większą skuteczność w porównaniu z instalacją dopęcherzową (NICE 2019). Francuska rekomendacja dodatkowo wskazuje, że konieczna jest ocena terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej (HAS 2018). Na brak efektywności kosztowej PPS w porównaniu z BSC wskazano w rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019.

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

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.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla terapii lekiem Elmiron w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AEMPS 2021* (Hiszpania)	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	Rekomendacja negatywna <i>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 polisiarczan sodu może stanowić opcję leczenia objawowego przed strategiami inwazyjnymi (np. neuromodulacja krzyżowa, powiększenie pęcherza, cystoplastyka lub odprowadzenie moczu przez cystektomię)*</i>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Leczenie pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego	Rekomendacja pozytywna Produkt leczniczy wielosiarczan pentozanu sodu jest rekomendowany jako opcja leczenia zespołu bolesnego pęcherza z glomerulacją lub wrzodami Hunnera u dorosłych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	charakteryzującego się występowaniem glomerulacji lub wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.	pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu pod warunkiem, że: • pacjent nie odpowiada na leczenie standardowymi terapiami doustnymi • nie jest podawany w połączeniu z wlewami dopęcherzowymi, • nie przerwano żadnego wcześniejszego leczenia dopęcherzowego z powodu braku odpowiedzi na leczenie, • będzie stosowany w opiece specjalistycznej • firma będzie dostarczać PPS zgodnie z uzgodnieniami commercial arrangement <u>Uzasadnienie:</u> zespół bolesnego pęcherza powoduje skrajny ból i poważnie wpływa na jakość życia. Leczenie jest wymagające i istnieje niezaspokojona potrzeba innych metod leczenia. (...) Badania kliniczne sugerują, że PPS może być skuteczniejszy w łagodzeniu bólu w porównaniu z placebo. Porównanie badań obejmujących BSC i instalacje dopęcherzowe sugerują, że PPS może mieć niewielką przewagę nad komparatorem. Nie jest jednak jasne jakie korzyści zapewnia terapia PPS, ponieważ leczenie to nie zostało porównane bezpośrednio z instalacją dopęcherzową, a dostępne dowody nie są wysokiej jakości. (...). W rekomendacji wskazano również, że PPS nie jest kosztowo-efektywny w porównaniu z BSC.
NHS 2019 (Szkocja)		Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie PPS u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza moczowego i glomerulacją lub wrzodami Hunnera związane było z przynajmniej umiarkowaną poprawą ogólnych objawów zespołu bolesnego pęcherza u znacznie większej liczby pacjentów w porównaniu z placebo. W rekomendacji wskazano, że powyższe zalecenia mają na względzie konieczność uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), poprawiającego opłacalność PPS.
NCPE 2019 (Irlandia)		Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje finansowania PPS we wnioskowanej cenie.
HAS 2018 (Francja)		Rekomendacja pozytywna Komisja rekomenduje finansowanie leku Elmiron, jednocześnie wskazuje, że konieczna jest ocena skuteczności terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej. Stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako nieznany. Proponowany poziom refundacji: 15%.
Zorginstituut Nederland (Niderlandia 2020)		Rekomendacja pozytywna (dotyczy ubezpieczonych pacjentów, lista 1B, lista 2) <u>Uzasadnienie:</u> wykazano klinicznie istotną poprawę stanu pacjentów w badaniach kontrolowanych placebo po zastosowaniu PPS. Ponadto biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby pacjentów i pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów wykazano dodatkową korzyść kliniczną. Brak możliwości potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji pacjentów z IC/PBS oraz stwierdzenie u jakiego odsetka tych pacjentów występują glomerulacje lub zmiany Hunnera.

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

*źródło: APD wnioskodawcy

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundacja indywidualna		
Belgia	Nie refundowany		
Bułgaria	Nie refundowany		
Chorwacja	Nie refundowany		
Cypr	Nie refundowany		
Czechy	Nie refundowany		
Dania	Nie refundowany		
Estonia	Nie refundowany		
Finlandia	Nie refundowany		
Francja	Refundacja ogólna		
Grecja	Nie refundowany		
Hiszpania	Refundacja indywidualna Wymaga importu za pośrednictwem specjalnej jednostki hiszpańskiego organu opieki zdrowotnej		
Holandia	Refundacja ogólna		
Irlandia	Nie refundowany		
Islandia	Nie refundowany		
Liechtenstein	Refundacja ogólna zgodnie z przepisami „Verordnung zum Gesetz über die Krankenversicherung (KW)”		
Litwa	Nie refundowany		
Luksemburg	Nie refundowany		
Łotwa	Nie refundowany		
Malta	Nie refundowany		
Niemcy	Refundacja ogólna zgodnie z przepisami niemieckiego rozporządzenia pod tytułem „Preismoratorium”, elmiron musi być importowany z innych krajów UE		

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	Refundacja indywidualna	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	Nie refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	Nie refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	Nie refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	Refundacja indywidualna	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	Refundacja ogólna	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	Refundacja indywidualna	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	Refundacja indywidualna	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę terapia produktem leczniczym Elmiron refundowana jest w 11 krajach UE i EFTA, z czego w 6 krajach w ramach refundacji indywidualnej, a w 5 krajach w ramach refundacji ogólnej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.04.2025 r., znak PLR.4500.278.2025.17.ZLE (data wpływu do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, GTIN: 04260078520176

w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.06.2025 r., znak pisma OT.423.1.30.2025.4.KO Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2025 r.

Należy przy tym zauważyć, że w 2021 r. produkt Elmiron podlegał ocenie Agencji w zbliżonym wskazaniu tj. w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera /śródmiażdżowego zapalenia pęcherza moczowego, szczegółowo zdefiniowanym poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego. Niemniej, dotychczas refundacja produktu leczniczego Elmiron nie została wprowadzona. Jak wskazano w analizach wnioskodawcy (...) *co wynikało przede wszystkim z kosztów terapii, które zostały uznane zbyt wysokie.*

W ramach przedmiotowej oceny wnioskuje się o objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron z uwzględnieniem zmiany populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego leczenia polisiarczanem pentozanu sodu względem oceny z 2021 r. Główna zmiana dotyczy zawężenia populacji docelowej do dorosłych chorych na śródmiażdżowe zapalenie pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, u pacjentów z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Zaproponowano również nowe warunki cenowe dotyczące produktu leczniczego Elmiron.

Problem zdrowotny

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator względem PPS 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.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej do farmakoterapii doustnej w ramach II linii leczenia zaliczane są przede wszystkim leki przeciwbólowe, amitryptylina oraz hydroksyzyna. Przy czym, zarówno amitryptylina, jak

i hydroksyzyna nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w IC i nie są obecnie refundowane w Polsce.

Niemniej, biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne oraz fakt, że leki zawierające amitryptylinę i hydroksyzynę są stosunkowo niedrogie (cena nie stanowi przeszkody w ich stosowaniu dla pacjenta) mogą stanowić element najlepszej terapii wspomagającej. Tym samym powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

Dodatkowo w analizach wnioskodawcy terapię PPS porównano względem cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych. Niemniej należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne odnoszą się do terapii behawioralnych i innych terapii doustnych i dopęcherzowych jako mniej inwazyjnych a do zabiegów i operacji jako bardziej inwazyjnych (niekiedy koniecznych w przypadku pacjentów, u których mniej inwazyjne metody okazały się być nieskuteczne lub nie mogły być stosowane ze względu na działania niepożądane). W związku z tym, powyższe opcje mogą stanowić opcję leczenia u części pacjentów z ocenianej populacji, tj. u pacjentów w potencjalnie bardziej zaawansowanym stanie wymagających inwazyjnych terapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem przedmiotowej analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Elmiron (polisiarczan pentożanu sodu, PPS) z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care), neuromodulacją nerwów krzyżowych oraz cystektomią w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (IC, ang. interstitial cystitis) z glomerulacjami lub zmianami Hunnera u dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu, z potwierdzonym brakiem skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy.

Przy tym należy zauważyć, że w 2021 r. produkt Elmiron podlegał ocenie Agencji w zbliżonym wskazaniu tj. w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera / śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, szczegółowo zdefiniowanym poprzez kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego.

W niniejszej analizie klinicznej przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego, przy czym kryterium populacji zostało zawężone uwzględniając potwierdzony brak skuteczności leczenia fizjoterapią, modyfikacjami diety i lekami przeciwbólowymi nienarkotycznymi, gdy leczenie trwało minimum 6 miesięcy. Ponadto, uwzględniono dwa dodatkowe komparatory tj. neuromodulację nerwów krzyżowych oraz cystektomię.

W ramach przedmiotowej oceny, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dodatkowych badań w zakresie skuteczności klinicznej PPS vs BSC względem analizy z 2021 r.

Główną analizę kliniczną dotyczącą porównania PPS w porównaniu do BSC oparto o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych (Mulholland 1990, Parsons 1993). Metaanaliza powyższych badań wykazała statystycznie istotnie wyższą szansę wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego tj. ogólnej poprawy w ocenie pacjenta na podstawie skali GRA (ang. *Global Response Assessment*) po 3 mies. leczenia (OR = 2,56 (95% CI: 1,38; 4,74) i ogólnej poprawy w ocenie badacza (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) w przypadku stosowania leku Elmiron vs placebo. Ponadto oszacowano istotnie statystycznie wyższą szansę uzyskania przez pacjentów leczonych PPS przez 3 mies. co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) w zakresie bólu, co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu, co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) i wystąpienia wzrostu objętości mikcji ≥ 20 cm³. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz w ocenie pacjenta.

Ponadto, w badaniach włączonych do analizy nie stwierdzono IS różnic w zakresie średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej (Mulholland 1990), zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji (Mulholland 1990 i Parsons 1993), liczby mikcji na dobę (Mulholland 1990) oraz częstości oddawania moczu w nocy (Mulholland 1990).

Zakres badań uwzględnionych w ocenie efektywności praktycznej pozostaje zgodny z AKL z 2021 r. w zakresie uwzględnionych długoterminowych badań prospektywnych tj. Hanno 1997 oraz Jespsen 1998. Przy czym w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację prezentującą podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania polisiarczanu pentożanu sodu opracowaną przez FDA – Lardieri 2021 oraz pracę Proctor 2023.

W badaniu Hanno 1997 umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentożanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania.

PPS vs neuromodulacja nerwów krzyżowych (SNM); PPS vs cystektomia

W wyniku przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną polisiarczanu pentozanu sodu z neuromodulacją nerwów krzyżowych lub zabiegiem cystektomii. W wyniku przeglądów dotyczących stosowania SNM i cystektomii w ocenianym wskazaniu, zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, typu single-blind tj. Peters 2007 dla zabiegu SNM oraz 3 badania retrospektywne: Linn 1998, Kim 2014 i Queissert 2022 dla cystektomii.

Z uwagi na duże zróżnicowanie pomiędzy analizowanymi badaniami – dotyczące zarówno populacji pacjentów, przebiegu leczenia oraz długości obserwacji – nie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji. Porównanie PPS vs SNM oraz PPS vs cystektomia przedstawiono w formie jakościowego zestawienia danych.

W odniesieniu do porównania PPS vs SNM raportowane dane wskazują, iż obie porównywane interwencje skutkują poprawą w zakresie zwiększenia objętości mikcji. W przypadku porównania PPS vs cystektomia zarówno w badaniach dot. PPS i cystektomii wykazano poprawę w zakresie zmniejszenia liczby mikcji w ciągu dnia, ograniczenia nokturii oraz zwiększenia objętości oddawanego moczu. Wyższe wartości w zakresie zmian względem wartości wyjściowej raportowano w badaniach oceniających skuteczność cystektomii oraz SNM.

Należy jednak podkreślić, że nie tylko heterogeniczność włączonych badań, lecz także odmienny charakter porównywanych technologii (doustne leczenie farmakologiczne vs. leczenie zabiegowe), które wpływają na obserwowane efekty zdrowotne, wskazują na brak podstaw do formułowania wniosków dotyczących porównawczej oceny ich efektywności.

Ograniczenia

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami. Analizę skuteczności klinicznej oparto na dwóch RCT, których okres leczenia produktem Elmiron wynosił 3 mies. Tym samym brak jest wyników porównawczych w zakresie długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PPS. Ponadto należy wskazać, iż zgodnie z proponowanymi zapisami PL jedno z kryteriów wyłączenia stanowi brak poprawy po upływie 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii a czas leczenia trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego. Ponadto, wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC (ang. best supportive care), które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii. Niemniej wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z oceną profilu bezpieczeństwa PPS w porównaniu z BSC w oparciu o wyniki badania Mulholland 1990 oraz badania Parsons 1993 dla 3-miesięcznego okresu obserwacji nie wykazano IS różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. utrata pacjentów z badania oraz utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne. Nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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

Ponadto w aktualnej AKL wnioskodawca przywołuje badania *Lardieri 2021* oraz *Proctor 2023*, wskazując, iż w opracowanym przez FDA badaniu *Lardieri 2021*, na podstawie przeanalizowanych przypadków zgłaszanych do FAERS, opublikowanych przypadków i badań epidemiologicznych, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem polisiarczanu pentozanu sodu a zmianami barwnikowymi siatkówki. Również w publikacji *Proctor 2023*, na podstawie analizy dostępnej literatury, nie wykazano związku przyczynowego pomiędzy występowaniem makulopatii barwnikowej u pacjentów ze śródmiaższowym zapaleniem pęcherza moczowego stosujących długotrwale polisiarczan pentozanu sodu.

W odniesieniu do komunikatów bezpieczeństwa, względem oceny z 2021 r., w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa na stronie FDA zamieszczono informację o zarejestrowaniu zaburzeń widzenia po stosowaniu leku Elmiron. FDA rekomenduje potrzebę podjęcia działań monitorujących w tym zakresie.

Na stronie MHRA w bezpośrednim komunikacie dla pracowników służby zdrowia poinformowano o rzadkich przypadkach makulopatii pigmentowej zgłaszanych u pacjentów stosujących polisiarczan pentozanu. Jednakże

w większości przypadków pacjenci doświadczający makulopatii stosowali polisiiarczan pentozanu długotrwale w dawkach przekraczających zalecaną (...). Podobnie jak w 2021 r. na stronach EMA, WHO-UMC oraz URPLW MiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo w odpowiedzi na prośbę analityków Agencji, w odp. na pismo w sprawie wymagań minimalnych przytoczono główne wyniki przeglądów Lee 2025 oraz Tao 2025 oraz badania Chen 2025, dotyczące oceny potencjalnego związku między stosowaniem PPS a występowaniem makulopatii.

W retrospektywnym badaniu Chen 2025 opartym o analizę danych rzeczywistych z systemu zgłaszania działań niepożądanych FDA (FAERS) z lat 2004–2023 wskazano, iż raportowane dane sugerują silny związek rozwoju makulopatii i stosowania PPS. Przy czym podkreślano zależność od dawki oraz czasu trwania terapii.

W przeglądzie systematycznym Lee 2025, metaanalizy wyników sześciu badań retrospektywnych wykazała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka makulopatii u pacjentów leczonych PPS. Niemniej, wysoka heterogeniczność wyników wskazuje na zróżnicowanie między badaniami.

W ramach wniosków z przeglądu Tao 2025, wskazuje się, że dowody o umiarkowanym poziomie pewności potwierdzają zależność między dawką pentozanu polisiiarczanu sodu a ryzykiem wystąpienia makulopatii związanej z jego stosowaniem (metaanaliza 5 obserwacyjnych badań retrospektywnych).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Dla porównania PPS z BSC przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w 20-letnim horyzoncie czasowym. Dla porównania PPS z cystektomią oraz PPS z neuromodulacją nerwów krzyżowych przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA) w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Elmiron w miejsce BSC jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] PLN/QALY, natomiast w wariancie bez RSS 136 453 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania PPS we wnioskowanym wskazaniu jest [REDAKTOWANE]

Jednocześnie analiza wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu Elmiron u pacjentów z rozważanej populacji, charakteryzuje się [REDAKTOWANE]

Współczynniki kosztów do efektywności terapii były najniższe w przypadku pacjenta leczonego z zastosowaniem produktu Elmiron, a najwyższe w przypadku neuromodulacji nerwów krzyżowych.

Największy wpływ na wyniki analizy mają scenariusze zakładające [REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wyniki CCA ma [REDAKTOWANE]

Do ograniczeń analizy należy ekstrapolowanie wyników na długi horyzont czasowy na podstawie badań o krótkich okresach obserwacji (np. w zakresie odsetka pacjentów, u których leczenie będzie skuteczne) oraz przyjęcie jako BSC braku aktywnego leczenia (brak stosowania leków, jedynie monitorowanie stanu pacjenta), co może nie odpowiadać w pełni rzeczywistej praktyce klinicznej. Należy również zauważyć, że z powodu braku możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa [REDAKTOWANE], przedstawiono analizę kosztów konsekwencji, której wyniki obarczone są niepewnością, na co wskazują wyniki analizy wrażliwości (współczynnik CUR w zakresie [REDAKTOWANE] PLN/QALY dla SNM; [REDAKTOWANE] PLN/QALY dla cystektomii).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron w ramach programu lekowego wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku wariantu bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 4,4 mln PLN w 1. roku; 6,2 mln PLN w 2. roku, 8 mln PLN w 3. roku; 5,4 mln PLN w 4. roku; 4,9 mln PLN w 5. roku.

W ramach analizy dodatkowej wnioskodawca przeprowadził obliczenia uwzględniające [REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem BIA jest niepewność oszacowań liczebności populacji, którą oszacowano w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy podkreślić,

że powyższe zestawienie uwzględnia wyniki w wariantcie bez RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji refundacyjnych względem oceny Agencji przeprowadzonej w 2021 r.

W ramach pozytywnych rekomendacji wskazuje się na wyższą skuteczność PPS w porównaniu z placebo (NICE 2019, NHS 2019, ZIN 2020) oraz możliwą niewiele większą skuteczność w porównaniu z instalacją dopęcherzową (NICE 2019). Francuska rekomendacja dodatkowo wskazuje, że konieczna jest ocena terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej (HAS 2018). Na brak efektywności kosztowej PPS w porównaniu z BSC wskazano w rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019. Irlandzka Agencja nie zarekomendowała objęcia refundacją leku Elmiron we wnioskowanej cenie (NCPE 2019).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwaga nr 2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC, które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia można zastosować: amitryptylinę, hydroksyzynę, farmakoterapię dopęcherzową, w tym w szczególności z zastosowaniem dopęcherzowego wlewu kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny. Biorąc pod uwagę, iż powyższe technologie mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce, nawet jeśli stosowane są we wskazaniu off-label, należy uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii. Ponadto, nie przedstawiono wyjaśnienia dla braku uwzględnienia iniekcji toksyny botulinowej jako komparatora. W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia. Wnioskodawca uzasadnia wybór braku leczenia jako komparatora. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż aktualna praktyka medyczna obejmuje również leki stosowane w leczeniu objawów bolesnego pęcherza moczowego, w tym amitryptylinę, hydroksyzynę, farmakoterapię dopęcherzową.
Uwaga nr 4. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych związanych z terapią PPS i BSC. Niemniej, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko występowania makulopatii barwnikowej (w tym długotrwałej) u pacjentów stosujących PPS (Chen 2025, Lee 2025), jej koszty powinny zostać uwzględnione w oszacowaniach. Uzupełnienia wymaga również opis modelowania skuteczności BSC. W opisie AE podano jedynie informacje, że (...) <i>w ramach najlepszego leczenia podtrzymującego możliwe jest stosowanie leków – np. przeciwbólowych leków nierefundowanych (np. paracetamol lub ibuprofenu), więc hipotetycznie możliwa jest poprawa objawów – np. poprzez redukcję bólu. W związku z powyższym przyjęcie, że u części pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu podtrzymującemu jest do pewnego stopnia uzasadnione.</i>	TAK/NIE	Uwzględniono występowanie makulopatii barwnikowej. Opis dotyczący BSC jest niejasny, komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.2.
Uwaga nr. 6 Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie RCT, w którym porównywano skuteczność kliniczną PPS względem BSC. Dla porównania PPS	?	Przedstawiono wyjaśnienia w ramach AE.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
względem cystektomii oraz neuromodulacji nerwów krzyżowych nie odnaleziono badań RCT. Jednocześnie różnice w odnalezionych badaniach nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy porównawczej, co skutkowało przeprowadzeniem analizy konsekwencji kosztów. W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji, uwzględniając porównanie PPS vs cystektomia oraz neuromodulację nerwów krzyżowych.		
Uwaga nr. 8 Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia) Wyjaśnienie: oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oparto na danych NFZ z lat 2018-2020. Powyższe dane wymagają aktualizacji.	TAK/?	Nie odnaleziono danych aktualniejszych od danych NFZ z lat 2018-2020. W związku z powyższym w analizie wpływu na budżet przedstawiono dane NFZ jako dane w pełni wiarygodnie i najaktualniejsze z dostępnych danych.
Uwaga nr. 9 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: AWB nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zasadnym jest przedstawienie takiego wariantu.	TAK/?	Przedstawiono wyjaśnienia

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Chen 2025	Chen X. et al. Real world pharmacovigilance assessment of drug related macular degeneration risks. <i>Sci Rep.</i> 2025 Jan 7;15(1):1220. doi: 10.1038/s41598-024-84679-4.
Di 2021	Di H-P, Luo D-Y, Jin X, Zhao W-Y, Li H, Wang K-J. Efficacy and safety comparison of pharmacotherapies for interstitial cystitis and bladder pain syndrome: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Int Urogynecol J.</i> 2021 May;32(5):1129-1141. doi: 10.1007/s00192-020-04659-w. Epub 2021 Feb 27
Dimitrakov 2007	Dimitrakov, J., Kroenke, K., Steers, W. D., Berde, C., Zurakowski, D., Freeman, M. R. and Jackson, J. L. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. <i>Arch Intern Med.</i> 2007. 167(18):1922-9
Giannatoni 2012	Giannatoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S. and Wyndaele, J. J. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. <i>Eur Urol.</i> 2012. 61(1):29-53.
Grigoryan 2022	Grigoryan, B., Kasyan, G., Pivazyan, L. and Pushkar, D. Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesions or glomerulations: systematic review and meta-analysis. <i>Therapeutic Advances in Urology.</i> 2022. 14(17562872221102809
Hanno 1997	Hanno PM. Analysis of long-term elmiron therapy for interstitial cystitis. <i>Urology.</i> 1997;49(5 SUPPL.):93-9.
Hwang 1997	Hwang, P., Auclair, B., Beechinor, D., Diment, M. and Einarson, T. R. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. <i>Urology.</i> 1997. 50(1):39-43.
Imamura 2020	Imamura M., Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, Brazzelli M. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jul 30;7(7):CD013325. doi: 10.1002/14651858.CD013325.pub2
Jespens 1998	Jepsen JV, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis, RAPID COMMUNICATION VOLUME 51, ISSUE 3, P381-387, MARCH 01, 1998.
Kim 2014	Kim, H. J., Lee, J. S., Cho, W. J., Lee, H. S., Lee, H. N., You, H. W., Jung, W. and Lee, K. S. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. <i>International Journal of Urology.</i> 2014. 21 Suppl 1(69-73.
Lardieri 2021	Lardieri, A., Konkel, 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. <i>International Urogynecology Journal.</i> 2021. 32(11):2891-2897
Lee 2025	Lee J. et al. Pentosan Polysulfate Sodium and Maculopathy in Patients with Interstitial Cystitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>World J Mens Health.</i> 2025 Feb 27. doi: 10.5534/wjmh.240295. Online ahead of print.
Linn 1998	Linn, J. F., Hohenfellner, M., Roth, S., Dahms, S. E., Stein, R., Hertle, L., Thuroff, J. W. and Hohenfellner, R. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. <i>Journal of Urology.</i> 1998. 159(3):774-8.
Mulholland 1990	Mulholland, S. G., Hanno, P., Parsons, C. L., Sant, G. R. and Staskin, D. R. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. <i>Urology.</i> 1990. 35(6):552-8.
Nickel 2008a	Nickel JC, Parsons CL, Forrest J, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. <i>J Sex Med.</i> 2008;5(2):394-399. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00686.x
Nickel 2008b	Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. <i>Urology.</i> 2008;71(1):57-61. doi:10.1016/j.urology.2007.09.013
Nickel 2009	Nickel JC, Payne CK, Forrest J, Parsons CL, Wan GJ, Xiao X. The relationship among symptoms, sleep disturbances and quality of life in patients with interstitial cystitis. <i>J Urol.</i> 2009;181(6):2555-2561. doi:10.1016/j.juro.2009.02.030.
Nickel 2015	Nickel, J. C., Herschorn, S., Whitmore, K. E., Forrest, J. B., Hu, P., Friedman, A. J. and Baseman, A. S. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. <i>J Urol.</i> 2015. 193(3):857-62
Parsons 1987	Parsons, C. L., Benson, G., Childs, S. J., Hanno, P., Sant, G. R. and Webster, G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. <i>J Urol.</i> 1993. 150(3):845-8.
Peters 2007	Peters, K. M., Feber, K. M. and Bennett, R. C. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. <i>BJU International.</i> 2007. 100(4):835-9.
Proctor 2023	Proctor JG. Pentosan polysulfate and a pigmentary maculopathy: causation versus correlation? <i>Can J Urol.</i> 2023 Dec;30(6):11732-11739. PMID: 38104330
Queissert 2022	Queissert, F., Bruecher, B., van Ophoven, A. and Schrader, A. J. Supratrigonal cystectomy and augmentation cystoplasty with ileum or ileocecum in the treatment of ulcerative interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a 14-year follow-up. <i>International Urogynecology Journal.</i> 2022. 33(5):1267-1272
Sand 2008	Sand PK, Kaufman DM, Evans RJ, Zhang HF, Alan Fisher DL, Nickel JC. Association between response to pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis and patient questionnaire-based treatment satisfaction. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008;24(8):2259-2264. doi:10.1185/03007990802240727.

Sant 2003	Sant, G. R., Probert, K. J., Hanno, P. M., Burks, D., Culkin, D., Diokno, A. C., Hardy, C., Landis, J. R., Mayer, R., Madigan, R., Messing, E. M., Peters, K., Theoharides, T. C., Warren, J., Wein, A. J., Steers, W., Kusek, J. W. and Nyberg, L. M. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. <i>J Urol.</i> 2003. 170(3):810-5.
Santos 2018	Santos, T. G. D., Miranda, I. A. S., Nygaard, C. C., Schreiner, L., Castro, R. A. and Haddad, J. M. Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines. <i>Rev Bras Ginecol Obstet.</i> 2018. 40(2):96-102.
Tao 2024	Tao BK. Et al. Risk and Dose-Response Relationship for Pentosan Polysulfate Sodium Maculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ophthalmol Retina.</i> 2025 Mar 10:S2468-6530(25)00098-3. doi: 10.1016/j.oret.2025.03.001. Online ahead of print
Van Ophoven 2019	van Ophoven, A., Vonde, K., Koch, W., Auerbach, G. and Maag, K. P. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2019. 35(9):1495-1503
Widyadharma 2022	Widyadharma, I. P. E., Dewi, V. T., Wijayanti, I. A. S. and Santosa, K. B. Efficacy and safety of oral pharmacological and supplementary therapies in bladder pain syndrome: a systematic review. <i>Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.</i> 2022. 58(1) (no pagination)(https://dx.doi.org/10.1186/s41983-022-00490-w)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AUA 2022	Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. <i>J Urol.</i> 2022;208(1):34-42.
CUA 2025	Doiron RC, Tadayon B, Violette PD, et al. 2025 Canadian Urological Association Guideline: Selected treatment recommendations for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. <i>Can Urol Assoc J</i> 2025;19(4):90-103. http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.9182
EAU 2025	EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 31 janvier 2018 Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017. pentosan sodique (polysulfate) ELMIRON 100 mg, gélule
ICS-ICUD 2023	Cardozo, L, Rovner, E, Wagg, A, Wein, A, Abrams, P. (Eds) Incontinence 7th Edition (2023). ICI-ICS. International Continence Society, Bristol UK, ISBN: 978-0-9569607-4-0.
NCPE 2019	Pentosan Polysulfate Sodium [PPS] (Elmiron®), http://www.ncpe.ie/drugs/pentosan-polysulfate-sodium-pps-elmiron
NHS 2019	Pentosan polysulfate sodium (Elmiron), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pentosan-polysulfate-sodium-elmiron-full-smc2194/
NICE 2019	Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome, Technology appraisal guidance [TA610]
Zorginstituut Nederland 2020	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/verslag/2020/03/23/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-pentosanpolysulfaatnatrium-elmiron

Pozostałe publikacje

ChPL Elmiron	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elmiron (data aktualizacji przez EMA: 15.07.2022 r.)
OT.4311.8.2018	Elmiron (pentosan polysulfate sodium) we wskazaniach: śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, pęcherz nadreaktywny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
OT.4231.32.2021	Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”. Opracowanie na potrzeby Analizy Weryfikacyjnej Agencji