

Rekomendacja nr 105/2025

z dnia 30 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej po spełnieniu **dotychczasowych warunków** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, czyli

- pogłębienia instrumentu podziału ryzyka poprzez uwzględnienie zwrotu kosztów refundacji za leczenie pacjentów, u których nie osiągnięto wyników zgodnych z kryteriami oceny skuteczności wg kryteriów wyłączenia pacjenta sprecyzowanych w punktach 1-3 proponowanego programu lekowego;
- uwzględnienia pełnego pokrycia kosztów poprzez zwrot na rzecz płatnika zryczałtowanego kosztu kompleksowych badań diagnostycznych (w tym obrazowych) wykonywanych podczas kontrolnych wizyt okulistycznych u pacjentów włączonych do leczenia w odstępach 6 miesięcznych;
- przeformułowania [REDACTED].

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy ponownego rozpatrzenia wniosku o objęcie refundacją wielosiarczanu pentozanu sodu [WPS] w leczeniu zmian zapalnych pęcherza. Poprzednia ocena została przeprowadzona w 2021 r., wówczas Prezes Agencji ocenił negatywnie zaproponowane warunki (brak RSS). Jednocześnie wskazano na konieczność zawarcia instrumentu zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika oraz instrumentu skonstruowanego w oparciu o efekt kliniczny. W zakresie definicji populacji docelowej kryteria kwalifikacji zawężono w odniesieniu do liczby mikcji (zmiana dobowej liczby z 10 na 15 oraz z 30 na 45 w ciągu 3 kolejnych dni). Wśród zmian zawężających odnotowano dodanie kryterium potwierdzonego braku skuteczności leczenia standardowego stosowanego przez co najmniej 6 miesięcy (fizjoterapia, dieta, leczenie przeciwbólowe), jak również wykluczenie różnicujących jednostek chorobowych takich jak pęcherz popromienny, neurogeny lub zmiany nowotworowe. Zdefiniowano również, że czas leczenia choroby przed włączeniem do programu musi być udokumentowany przez okres minimum 12 miesięcy. Hipotetyczny skutek WPS obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza, czyli funkcja bariery. W związku z czym WPS nie jest terapią przyczynową w leczeniu jednostek chorobowych będących

przedmiotem oceny. Aktualnie pacjenci z populacji docelowej tj. po niepowodzeniu terapii standardowej mogą skorzystać z amitryptyliny oraz hydroksyzyny, które nie są zarejestrowane do leczenia tak określonych stanów chorobowych, niemniej stanowią praktykę kliniczną. Poza metodami farmakologicznymi u części pacjentów z bardziej nasilonymi postaciami wykonuje się również interwencje chirurgiczne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na danych z badań przeprowadzonych w latach 90-tych, nie przedstawiono żadnych nowszych badań wobec tych uwzględnionych w uprzedniej rekomendacji. Wykazano, że w odniesieniu do placebo WPS może być skuteczniejszy w zakresie poprawy stanu pacjentów. Wnioskodawca nie uwzględnił innego leczenia farmakologicznego jako komparator dla WPS. Należy mieć na uwadze znaczące ograniczenia możliwości wnioskowania o wynikach przeprowadzonych metaanaliz, głównie ze względu na brak danych dotyczących długotrwałego stosowania i utrzymywania się efektu. W badaniach raportowano wyniki dla 3-6 miesięcy leczenia. Kryteria dla populacji w badaniach oraz wnioskowanym programie różnią się znacząco, w związku z czym należy uznać, że nie przeprowadzono analizy klinicznej w odniesieniu do populacji docelowej. Dodatkowo odnaleziono 3 prace z 2025 r., w których wykazano silny związek przyczynowo skutkowy między stosowaniem WPS z wystąpieniem przypadków makulopatii pigmentowej, czyli choroby zwyrodnieniowej narządu wzroku.

Analiza użyteczności kosztów wykazała efektywność kosztową w porównaniu z monitorowaniem pacjenta (brak aktywnego leczenia). Przeprowadzona analiza konsekwencji kosztów wskazuje, że roczny koszt stosowania WPS byłby technologią tańszą od interwencji chirurgicznych. Łączny wpływ na budżet w ciągu dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej oszacowano na [REDACTED] mln zł.

W wyniku aktualizacji względem poprzedniego dokumentu odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną. W negatywnym stanowisku hiszpańskiej instytucji AEMPS z 2021 r. wskazano, że skuteczność opcji terapeutycznych w leczeniu przedmiotowej jednostki chorobowej, jest ograniczona i charakteryzuje się niepewnością.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa za zasadne finansowanie WPS w zakresie wskazań wymienionych w sentencji, po spełnieniu wskazanych warunków.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, GTIN: 04260078520176 (cena zbytu netto [CZN] [REDACTED] zł); w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego 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 (IC), 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.

W oparciu o dane NFZ z ostatnich 20 lat dla liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym N30.1 sprawozdawanym przy udzielaniu świadczeń obserwowana jest tendencja wzrostowa dla rocznej liczby pacjentów. W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 r. odnotowano ponad 1,5 tys. przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorami dla wnioskowanej technologii jest monitorowanie stanu pacjenta [BSC] wskazane przez wnioskodawcę. Dodatkowo wskazuje się interwencje inwazyjne takie jak cystektomia i neuromodulacja nerwów krzyżowych. Agencja ponad dobór dokonany przez wnioskodawcę wskazuje również farmakoterapię z wykorzystaniem leków o działaniu przeciwbólowym, jak również amitryptyliny oraz hydroksyzyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Hipotetyczny mechanizm działania WPS obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym. Poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza, następuje zmniejszenie częstości zakażeń. Zakłada się, że rolę odgrywać może tutaj potencjalna funkcja barierowa WPS oraz działanie przeciwzapalne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), 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. Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania WPS vs BSC na podstawie metaanalizy wyników dwóch wieloośrodkowych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych. Względem interwencji chirurgicznych przeprowadzono wyłącznie zestawienie danych ze względu na znaczącą heterogeniczność, uniemożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego.

Zgodnie z proponowanym opisem programu lekowego podstawą wyłączenia pacjenta z leczenia jest brak efektu leczenia rozumianego jako brak poprawy w oparciu o ocenę wg kwestionariusza ICSI przeprowadzoną po 6 miesiącach leczenia lub pogorszenie obserwowane w dwóch kolejnych wizytach. Trzecie istotne alternatywne kryterium oceny dotyczy zwiększenia liczby mikcji o 10% w czasie dwóch kolejnych wizyt. Ze względu na fakt, że nie przedstawiono danych klinicznych dla wyników wg ICSI w rekomendacji odniesiono się do głównych domen tego narzędzia, czyli poprawy w zakresie odczuwania bólu, częstości oddawania moczu w nocy oraz liczby mikcji.

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

Umiarkowana poprawa w zakresie redukcji o 50% odczuwania bólu

- metaanaliza porównań bezpośrednich WPS vs BSC; dwa badania: Mulholland 1990 i Parsons 1993; OR 2,63 (95% CI 1,45; 4,77); wynik istotny statystycznie.

Oddawanie moczu w nocy

- porównanie bezpośrednie WPS vs BSC: jedno badanie: Mulholland 1990; średnia zmiana wyniosła -0,5 w BSC oraz -0,8 w WPS; brak istotności statystycznej.

Liczba mikcji na dobę

- porównanie bezpośrednie WPS vs BSC: jedno badanie: Mulholland 1990; średnia zmiana w ramieniu BSC jak i WPS wyniosła -1; brak istotności statystycznej.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

W zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic względem BSC. W badaniach Mulholland 1990, Parsons 1993 zdarzeniami występującymi u co najmniej 3% pacjentów były: ból głowy, nudności, biegunka. W analizowanych badaniach nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki przeglądów Lee 2025 oraz Tao 2025 oraz badania Chen 2025, dotyczących oceny potencjalnego związku między stosowaniem PPS a występowaniem makulopatii barwnikowej wskazują na rezultaty istotnie statystycznie dla takiej korelacji przyczynowo-skutkowej.

ChPL Elmiron

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 WPS były porównywalne do zdarzeń zgłaszanych w trakcie stosowania placebo.

U pacjentów stosujących WPS, w szczególności po jego długotrwałym stosowaniu, 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 WPS 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. Należy również rozważyć przerwanie leczenia.

Ograniczenia

Przeprowadzona analiza kliniczna nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu, uwzględnione wyniki badań zostały przeprowadzone w innej populacji pacjentów niż ta, która stanowi faktyczny przedmiot oceny. Do głównych niezgodności należy fakt, że w badaniach klinicznych minimalna liczba mikcji była określona na 8-10 na dobę, nie wskazywano również zawężeń proponowanych aktualnie. W badaniach nie kwalifikowano pacjentów w oparciu o wynik klasyfikacji ESSIC oraz wskaźnik objawów śródmięzowego zapalenia pęcherza moczowego O'Leary-Sant. Nie jest również jasne, czy w badaniach w ramieniu BSC faktycznie nie stosowano żadnego aktywnego leczenia. Odnaleziono niewielką liczbę doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej, żadne z nich nie jest opublikowane w ciągu ostatnich lat. Doniesienia te obejmują lata 1986-1996, a w ostatnim czasie doszło również do zmiany zalecanego schematu dawkowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów [CUA] w horyzoncie 20 lat, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] względem BSC. Uwzględniono koszty technologii medycznych i ich zastosowania, monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzono również analizę kosztów konsekwencji [CCA] względem interwencji chirurgicznych.

Wyniki analizy podstawowej [z RSS]

Wykazano efektywność kosztową, ICUR [redacted] zł, zysk 0,34 QALY.

W zakresie CCA odnotowano najkorzystniejszy wskaźnik CUR, dla WPS – [redacted] zł, 101 tys. zł dla cystektomii oraz 180 tys. zł dla neuromodulacji nerwów krzyżowych.

Przedstawiono 35 scenariuszy analizy wrażliwości dla charakterystyki wejściowej populacji, stopnia przerywania leczenia, alternatywnych parametrów użyteczności i składowych kosztowych. Nie wykazano zmiany wniosku.

Ograniczenia

W ramieniu BSC w modelu przyjęto brak stosowania jakiejkolwiek terapii aktywnej. Należy mieć na uwadze również ograniczenia związane z danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej przedstawionymi w ocenie skuteczności klinicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym na: [] oraz [] odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z RSS wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii może wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika [mln zł] o [] (MIN: []; MAX: []) oraz [] (MIN: []; MAX: []) odpowiednio w I i II roku;

Koszty WPS wyniosą łącznie [] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla udziałów oraz analiza dodatkowa uwzględniająca inny zakres komparatorów nie zmienia wnioskowania w zakresie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na identycznym poziomie jak w wyniku konsensusu ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r., co potencjalnie może sugerować bardzo duży zakres niepewności. Jednocześnie modelowanie przeprowadzone przez wnioskodawcę dla pięciu lat wskazuje, że z każdym kolejnym rokiem wydatki płatnika z tytułu WPS będą znacząco zmniejszać się w kolejnych latach. Jako uzasadnienie wskazuje się zachorowalność na niskim poziomie, duży odsetek zakończenia leczenia po 6 miesiącach ze względu na brak osiągnięcia kryteriów skuteczności leczenia.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany RSS nie odpowiada propozycji wskazanej przez Prezesa w ocenie z 2021 r. Podkreśla się duży zakres niepewności wynikający przede wszystkim z liczebności populacji docelowej oraz przejmowania udziałów, co wymaga zaopatrzenia poprzez pogłębienie RSS.

Uwagi do programu lekowego

W odniesieniu do zapisów programu lekowego należy zwrócić uwagę na monitorowanie okulistyczne wykonywane co każde 6 miesięcy stosowania terapii WPS (wg ChPL Elmiron). Diagnostyka pacjenta powinna obejmować badanie pola widzenia, dna oka, elektroretinogram oraz angiografię fluoresceinową.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Oceniana technologia jest wskazywana w wytycznych (EAU 2025, CUA 2025, ICS-ICUD 2023 oraz AUA 2022), przy czym zapisy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są jednoznaczne. Ze względu na możliwość występowania makulopatii barwnikowej podkreśla się konieczność oceny

okulistycznej przed rozpoczęciem terapii, omówienie z pacjentem potencjalnych korzyści i ryzyka oraz obserwację i badania podczas stosowania leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

W porównaniu do poprzedniej oceny odnaleziono hiszpańską ocenę AEMPS 2021, w której wskazano, że skuteczność opcji terapeutycznych (zarówno WPS jak i interwencji chirurgicznych) w leczeniu przedmiotowej jednostki chorobowej, jest ograniczona i charakteryzuje się niepewnością. Poprzednie oceny były zarówno o kierunku pozytywnym jak i negatywnym. W pozytywnych rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS była nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC.

Wnioskowana technologia jest w powszechnej refundacji w 5 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA. W odniesieniu do 6 krajów wskazuje się tryb refundacji indywidualnej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.278.2025.17.ZLE) w sprawie oceny leku: Elmiron (wielosiarczan pentozanu sodu), kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, GTIN: 04260078520176 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

ZATĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2025 z dnia 28 lipca 2025 roku w sprawie oceny 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 N30.1)”
2. Raport nr OT.423.1.30.2025: 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 N30.1)”; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 17 lipca 2025 r.