



## (20980) ELMIRON, Curatis AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Dezember 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

ELMIRON wurde von Swissmedic per 24. September 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Zur symptomatischen Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen, Harndrang und erhöhter Miktionsfrequenz bei zystoskopisch bestätigtem, durch Hunner-Läsionen und/oder Glomerulationen charakterisiertem Syndrom der schmerzhaften Harnblase (BPS) bei Erwachsenen.*

*Die Einleitung der Behandlung sollte, auf der Grundlage einer Zystoskopie sowie einer urodynamischen Abklärung, durch einen entsprechenden Spezialisten erfolgen. “*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

##### Abkürzungen / Begriffe

AUA	American Urological Association	ICPI	O’Leary-Sant-IC-Problemindex
BPS	Blasenschmerzsyndrom	NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
CUA	Canadian Urological Association	Ns	nicht signifikant
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie	OAB	Overactive Bladder
EAU	European Association of Urology	PPS	Pentosanpolysulfat
ESSIC	European Society for the Study of Interstitial Cystitis	TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
GAG	Glykosaminoglykane	UE	Unerwünschte Ereignisse
IC	Interstitielle Cystitis		

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Interstitielle Zystitis (IC) und das Blasenschmerz-Syndrom (BPS) sind gekennzeichnet durch Beckenschmerz bei gefüllter Blase, häufiges Wasserlassen (mehr als 8x am Tag und mehr als 2x in der Nacht), zystoskopisch beim Blasen-Hydrodistensionstest erkennbare Läsionen (Petechien, Hunner-Geschwüre) und/oder histologische Veränderungen (entzündliche Infiltrate mit mononukleären Zellen, Granulome) ohne Infektion oder andere pathologische Zustände.

Zurzeit gibt es keine allgemein anerkannte Diagnose. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) postulierte 2019 folgende Einstufung der «hypersensitiven Blase»<sup>1</sup>:

<sup>1</sup> Bschiepfer et al., 2019: Diagnostik und Therapie der interstitiellen Zystitis (IC/BPS), S2k-Leitlinie der DGU

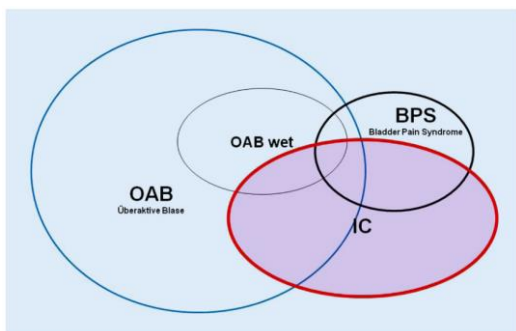


Abbildung 1: Hypersensitive Blase (OAB: Überaktive Blase, wet: mit Drinkinkontinenz)

Die European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) klassifizierte 2008 die IC/BPS wie folgt unter Berücksichtigung von Cystoskopie mit Hydrotension und Biopsien<sup>2</sup>:

Tabelle 1: ESSIC Klassifikation der IC/BPS

	Cystoscopy with hydrodistention			
	Not done	Normal	Glomerulations <sup>a</sup>	Hunner's lesion <sup>b</sup>
Biopsy				
Not done	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Inconclusive	XB	1B	2B	3B
Positive <sup>c</sup>	XC	1C	2C	3C

<sup>a</sup> Cystoscopy: glomerulations grade 2-3.  
<sup>b</sup> With or without glomerulations.  
<sup>c</sup> Histology showing inflammatory infiltrates and/or detrusor mastocytosis and/or granulation tissue and/or intrafascicular fibrosis.

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt, aber einige auslösende Faktoren wie bestimmte saure Lebensmittel (Kaffee oder Zitrusfrüchte), bakterielle Blasenentzündung, Beckenchirurgie oder Geburt sind hypothetisiert. Signifikant erhöhte Koinzidenz mit Reizdarmsyndrom, Allergien, Migräne, Polyneuropathie, Sjögren-Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Fibromyalgie, systemischer Lupus erythematosus, Vestibulitis-Syndrom.

Pentosanpolysulfat-Natrium (abgekürzt Pentosanpolysulfat (PPS)) ist ein halbsynthetisch hergestelltes heparinähnliches makromolekulares Kohlenhydratderivat, das chemisch und strukturell mit den Glykosaminoglykanen verwandt ist.

### Wirkmechanismus nach Fachinformation

Der hypothetische Wirkungsmechanismus von Pentosanpolysulfat-Natrium umfasst eine lokale Wirkung in der Blase nach der Ausscheidung in den Urin durch die Bindung der Glykosaminoglykane (GAG) an die geschädigte Schleimhaut der Blase. Diese Bindung der Glykosaminoglykane an die Blasenschleimhaut reduziert das Anhaften von Bakterien an der Innenwand der Blase. Es wird angenommen, dass eine potenzielle Barrierefunktion des Pentosanpolysulfat-Natriums anstelle der beschädigten urothelialen Schleimhaut sowie die entzündungshemmende Wirkung des Pentosanpolysulfat-Natriums dabei eine Rolle spielen können.

### Standard of Care

Bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Blasentraining, Physiotherapie/Beckenbodentherapie, TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation), Verhaltenstherapie/Stressvermeidung durch Entspannungstechnik, Diät/Ernährungsumstellung: Vermeiden von säurehaltigen Nahrungsmitteln wie Kaffee, Zitrusfrüchte, Alkohol, etc., Analgetische Therapie nach WHO-Schema: Dafalgan oder NSAR, Besser: Novalgin, Buscopan, Opioidtherapie: Oxycontin, Tramal, Durogesic, Antidepressiva: Amitriptylin (Saroten), Antihistaminika: Cetirizin (Zyrtec), Hydroxyzin (Atarax), intravesikale Instillationstherapie:

<sup>2</sup> Joop P. van de Merwe et al., 2008 : Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis:

- Chondroitinsulfat + Hyaluronsäure - Instillamed (Medizinprodukt). Zytoprotektiver Wirkansatz mit Wiederaufbau der GAG-Schicht. Je nach Symptomverlauf wöchentliche Instillation über vier Wochen, danach bis zu sechs Monate eine Instillation pro Monat.
- Natriumhyaluronat-Lösung - Cystistat (Medizinprodukt). Wird vier Wochen lang einmal pro Woche in die Blase instilliert und anschliessend einmal pro Monat, bis die Symptome abgeklungen sind.
- Dimethylsulfoxid (DMSO) (RIMS0-50, erhältlich in Frankreich)
- Heparin

Elmiron ist bis heute das einzige in Europa und der Schweiz für die Behandlung der IC/BPS zugelassene Arzneimittel. Bei den anderen Therapieoptionen wie Amitriptylin, Antihistaminika, Cyclosporin A, Botulinumtoxin A handelt es sich um Off-label-Anwendungen. Einige Patienten sprechen auf keine dieser Therapiealternativen an. Schmerztherapie hilft in diesen Fällen die Lebensqualität zu verbessern.

### Studienlage

Es wurden 5 Placebo-kontrollierte Studien identifiziert (4 davon RCTs), welche mehrheitlich vor knapp 30 Jahren durchgeführt wurden. Eine Metaanalyse<sup>3</sup> beurteilt basierend auf diesen 5 Studien die Therapie mit PPS wie folgt:

*„There was no evidence that PPS had improved cure/improvement rates (OR 0.14, 95% CrI 0.40 to 3.35; very low-certainty evidence) or reduced pain (MD 0.42, 95% CrI -1.04 to 1.91; low-certainty evidence), frequency (MD -0.37, 95% CrI -5.00 to 3.44; very low-certainty evidence) or nocturia (MD -1.20, 95% CrI -3.62 to 1.28; very low-certainty evidence).“*

Für die Aufnahme in die SL wurden dem BAG folgende 4 Studien eingereicht.

### Studie 1: Parsons C. L. et al. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol. 1987 Sep;138(3):513-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)43243-5

Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem geplanten Crossover-Design zur Bewertung von Pentosanpolysulfat-Natrium im Vergleich zu Placebo. 2 Studienzentren. 75 Personen wurden randomisiert und 62 davon schlossen die Studie ab.

#### Einschlusskriterien:

- Mind. 1 Jahr Symptome von Harndrang, Schmerzen, Nykturie, erhöhte Miktionshäufigkeit.
- Negative Urinkultur, Zystoskopie mit Ulkus oder petechiale Blutung nach Blasendistension.
- Nachweis der Entzündung mittels Biopsie.
- Negative zytologische Untersuchungen.

#### Intervention:

- 3x100 mg oder 2x200 mg Pentosanpolysulfat-Natrium pro Tag
- Placebo

Nach Ablauf von 3 Monaten, wenn der Patient nicht auf die Therapie ansprach, erfolgte ein Crossover (Verum zu Placebo oder umgekehrt).

Wenn der Patient auch nach 6 Monaten noch ansprach, erfolgte ein Crossover. Um die Studie abzuschliessen, musste der Patient die Arme Verum und Placebo aufgrund von Therapieversagen verlassen haben oder an 2 aufeinanderfolgenden Besuchen (6 Monate) eine positive Reaktion gezeigt haben.

#### Endpunkte:

Verbesserung von vier typischen Symptomen von chronischen Blasenschmerzen: Schmerzen, Harndrang, Miktionshäufigkeit und Nykturie.

Die Patienten bewerteten die Verbesserung als 0, 25, 50, 75 oder 100%.

<sup>3</sup> Imamura et al.; Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis (Review) Sebastian Graf, Behandlungen des Blasenschmerzsyndroms: eine Netzwerkmetaanalyse

Ein Patient zählte als Responder auf die Behandlung, wenn nach 3 Monaten der Behandlung für ein spezifisches Symptom eine Verbesserung von 50% gegenüber der Baseline berichtet wurde.

#### Resultate:

Primäre Wirksamkeitsanalyse nach 3 Behandlungsmonaten:

Bei den mit PPS behandelten Patienten war eine signifikante Verbesserung bei der Schmerzsymptomatik gegenüber Placebo zu verzeichnen; 44% der Patienten in der PPS-Gruppe versus 15% der Placebo-Patienten berichteten eine Besserung ihrer Schmerzen um ~50% ( $p=0.02$ ).

38% der Patienten in der PPS-Gruppe versus 18% der Placebo-Patienten berichteten eine Besserung des Harndrangs um ~50% ( $p=0.08$ ).

65% der Patienten in der PPS-Gruppe versus 42% der Placebo-Patienten berichteten eine Besserung der Miktionshäufigkeit ( $p=0.06$ ).

Nach dem Crossover:

Ein Vergleich der Ergebnisse mit den Baseline-Daten zeigte, dass die Anteile der Patienten mit einer Besserung aller 4 Symptome (Schmerzen, Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie) um mindestens 50% in der PPS-Gruppe statistisch signifikant höher lagen als unter Placebo.

In der folgenden Übersicht waren gewisse Patienten aufgrund von Crossover sowohl unter Placebo als auch unter dem Studienmedikament aufgeführt.

Tabelle 2: Anzahl Responder nach Symptomatik PPS gegenüber Placebo

	Pentosanpolysulfat-Natrium	Placebo	p-Wert
Schmerzen			
Anzahl Responder / gesamt (%)	19/24 (45)	7/38 (18)	0.02
Durchschnittl. % Verbesserung	33.0 ± 35	15.8 ± 26	0.01
Harndrang			
Anzahl Responder / gesamt (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0.03
Durchschnittl. % Verbesserung	27.6 ± 31	14.0 ± 24	0.01
Häufigkeit			
Anzahl Responder / gesamt (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0.005
Durchschnittl. % Verbesserung	-5.1	-0.4	0.002
Nykturie			
Durchschnittl. % Verbesserung	-1.5 ± 2.9	-0.5 ± 0.5	0.04

#### Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:

Die Ergebnisse aus den vor dem Crossover dokumentierten Miktionsprofilen liessen hinsichtlich der mittleren Anzahl der täglichen Miktionen keinen Unterschied zwischen PPS und Placebo erkennen. Die durchschnittlichen Urinvolumina nahmen in der PPS-Gruppe um nicht signifikante 13.1 ml zu ( $p=0.06$ ), während sie in der Placebo-Gruppe um 2.4 ml zurückgingen (ebenfalls nicht signifikant;  $p=0.6$ ).

Laut den Ergebnissen aus den nach dem Crossover angefertigten Miktionsprofilen hatte sich die mittlere Anzahl der täglichen Miktionen weder nach der medikamentösen Therapie noch nach der Placebo-Gabe statistisch signifikant verändert. Der Anteil der Patienten mit einem Rückgang um mindestens 3 Miktionen pro Tag betrug 38% in der PPS- und 21 % in der Placebo-Gruppe ( $p=0.1$ ).

Die durchschnittlichen Miktionsvolumina zeigten sich in der PPS-Gruppe signifikant verbessert ( $p=0.009$ ), im Gegensatz zur Placebo-Gruppe ( $p=0.5$ ).

Die Symptombesserung trat innerhalb von 5 bis 10 Wochen nach dem Einleiten der Therapie ein und setzte sich anschliessend über mehrere Monate hinweg fort.

Von den 25 Patienten, die nach Abschluss der Studie einer mehr als 18-monatigen (offenen) Langzeittherapie unterzogen wurden, brach nur einer die Behandlung ab. Nach dem Absetzen des Arzneimittels am Ende der Studie kehrte die Erkrankung bei 80% dieser 25 Patienten innerhalb von 3 bis 12 Wochen zurück.

Personen, die nicht ansprachen, waren in erster Linie Personen mit schwerer Erkrankung und durchschnittlichem Blasenentleerungsvolumen, das deutlich geringer war als das der Responder.

**Studie 2: Mulholland S. G. et al. PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM FOR THERAPY OF INTERSTITIAL CYSTITIS. Urology. 1990 Jun;35(6):552-8.**

Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Studie mit einer Dauer von 3 Monaten.

Von den 110 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten 56 Placebo und 54 Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS).

Einschlusskriterien:

- Harndrang auf einer 5-Punkte-Analogskala als „mittelschwer“ eingestuft
- Miktionshäufigkeit von mindestens 10 Miktionen pro Tag
- Nykturie mindestens 2x pro Nacht
- Schmerzen gemäss Einstufung auf einer 5-Punkte-Analogskala
- Ununterbrochenes Auftreten der Symptome über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr
- Versagen einer bereits durchlaufenen konventionellen Therapie z.B. mit Chlorpactin, Hydrodilata-tion oder DMSO
- Durchschnittliches Miktionsvolumen von nicht mehr als 200 ml bei Messung über einen dreitägigen Zeitraum
- Negative Urinkultur und zytologische Untersuchung
- Die zystoskopische Untersuchung unter Anästhesie (80 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 Minute Distension) zeigt petechiale Blutungen oder Ulzera mit makroskopisch nachweisbarem Blut in der Spülflüssigkeit und eine Blasenkapazität von 800 ml oder weniger.

Intervention:

- 3x100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium Kapsel pro Tag
- Placebo

Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten, die nach 3-monatiger Behandlung eine mindestens mässige (50%ige) Gesamtverbesserung berichteten („Responder“).

Die Beurteilung fand mithilfe eines Follow-up-Fragebogens statt.

Eine Besserung war einer der Kategorien leicht (25%), mässig (50%), stark (75%) und komplett/vollständiges Verschwinden der Beschwerden (100%) zuzuordnen.

Resultat:

28% der mit PPS behandelten Patienten schätzten ihre Beschwerden am Ende der Behandlungsphase als gegenüber Studienbeginn mehr als leicht verbessert ein; dieser Prozentanteil lag in der Placebo-Gruppe bei 13% (p=0.04), statistisch signifikant.

Sekundäre Endpunkte:

- Eine mindestens gute Gesamtverbesserung laut Einschätzung durch die Prüfer nach 3-monatiger Behandlung
- Eine nach 3-monatiger Behandlung berichtete Besserung der Schmerzen um mindestens 1 Punkt
- Eine nach 3-monatiger Behandlung berichtete Besserung des Harndrangs um mindestens 1 Punkt
- Eine Abnahme der Miktionshäufigkeit um mindestens 3 pro Tag
- Zunahme des Miktionsvolumens um mindestens 20 ml
- Absolute Veränderung bei der Nykturie
- Besserung der Schmerzen
- Besserung des Harndrangs

Die Prüferbeurteilung nach 3-monatiger Therapie wurde anhand einer 6-Punkte-Skala mit den Kategorien verschlechtert, unverändert, ausreichend, gut, sehr gut und exzellent vorgenommen. Das Erreichen einer Verbesserung war festzuhalten, wenn mindestens eine „gute“ Verbesserung stattgefunden hatte. Die Patienten ordneten jedes Symptom auf einer von 0 bis 5 reichenden analogen Schweregradskala ein (0: nicht vorhanden, 1: leicht, 3: mittelstark und 5: stark). Sie bewerteten ausserdem allfällige

Veränderungen von Harndrang oder Schmerzen anhand der Antwortkategorien leicht (25%), mässig (50%), stark (75%) oder vollständige Besserung (100%); das Erreichen einer Verbesserung setzte mindestens eine mässige Besserung voraus. Miktionsvolumen und -frequenz sowie Nykturie wurden über einen Zeitraum von 3 aufeinander folgenden Tagen dokumentiert: bei Aufnahme sowie nach 1-, 2- und 3-monatiger Therapie.

#### Resultate:

- Bei 26% der mit PPS behandelten Patienten beurteilte der Prüfer die Beschwerden am Ende der Behandlungsphase als gegenüber Studienbeginn mit mehr als leicht verbessert; dieser Prozentanteil lag in der Placebo-Gruppe bei 11% ( $p=0.03$ ).
- Schmerzreduktion: 27% der Patienten in der PPS-Gruppe stellten eine Besserung fest, dem stehen 14% in der Placebo-Gruppe gegenüber ( $p=0.08$ ).
- Ähnliche Ergebnisse zeigen die anhand der Schmerzskala erhobenen Daten, wo 46% der PPS- und 29% der Placebo-Patienten einen Rückgang der Schmerzen um 1 Punkt oder mehr berichteten ( $p=0.07$ ). Die mittlere Schmerzreduktion zwischen Studienbeginn und dem Ende von Monat 3 betrug 0.5 Schmerzskala-Punkte in der PPS bzw. 0.2 Punkte in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant, doch der Unterschied gegenüber Studienbeginn war in der PPS-Gruppe – im Gegensatz zur Placebo-Gruppe – signifikant verschieden von 0 ( $p=0.05$ ).
- Bei der Selbstbeurteilung nach Ablauf von 3 Monaten berichteten 22% der PPS- und 11% der Placebo-Patienten eine Verbesserung beim Harndrang ( $p=0.08$ ). Bei den Ergebnissen der Harndrang-Skala war dies nicht festzustellen: Sie zeigten eine leichte Differenz von 39% zu 46% zugunsten von Placebo (ns).
- Das Harnvolumen pro Miktion nahm bei den mit PPS behandelten Patienten im Mittel um 9.8 ml zu, bei den Placebo-Patienten waren es 7.6 ml pro Miktion. Bei 30% der PPS-Patienten war es um mindestens 20 ml angestiegen, verglichen mit 20% in der Placebo-Gruppe. In der PPS-Gruppe war eine mittlere Zunahme des täglich abgesetzten Gesamtvolumens um 60 ml festzustellen, unter Placebo eine mittlere Abnahme um 20 ml. Diese Unterschiede verfehlten das Signifikanzniveau.
- Der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Miktionsfrequenz um 3 oder mehr Miktionen pro Tag belief sich auf 32% in der PPS- und 24% in der Placebo-Gruppe (ns).
- Nach 3 Monaten berichteten die Patienten in der PPS-Gruppe eine mittlere Reduktion der Anzahl nächtlicher Miktionen um 0.8 (0.5 in der Placebo-Gruppe) (ns).

Im Verlauf des 3-monatigen Behandlungszeitraums berichteten insgesamt 3 (6%) der Patienten in der PPS-Gruppe 6 unerwünschte Ereignisse (UE), während 7 (13%) der Patienten in der Placebo-Gruppe 8 UE berichteten.

Ein Patient in der PPS- und zwei Patienten in der Placebo-Gruppe erlitten UE, die zu einem vorzeitigen Behandlungsabbruch führten.

#### **Studie 3: Parsons C. L. et al. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. J Urol. 1993 Sep;150(3):845-8.**

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit einer Dauer von 3 Monaten.

Von den 148 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten 74 Placebo und 74 PPS.

#### Einschlusskriterien:

- Blasenkapazität unter Anästhesie (350–1000 cm<sup>3</sup>)
- Anzahl der täglichen Miktionen (mehr als 8)
- Durchschnittliches Harnvolumen pro Miktion (50–200 cm<sup>3</sup>)
- Nykturie (mindestens 1 oder 2 Miktionen)

Patienten, die 1 oder 2 dieser Kriterien nicht erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen, es mussten jedoch Schmerzen und/oder mittelschwerer Harndrang, negative Befunde in der zytologischen Urinuntersuchung und der Urinkultur sowie zystoskopisch dokumentierte petechiale Blutungen und Blut in der Spülflüssigkeit nach Blasendilatation vorliegen.

#### Intervention:

- 3x100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium Kapsel pro Tag
- Placebo

#### Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten, die nach 3 Behandlungsmonaten eine mindestens mässige (d.h. 50%ige) Gesamtverbesserung berichteten („Responder“).

Die Beurteilung fand mithilfe eines Follow-up-Fragebogens statt. Eine Besserung war einer der Kategorien leicht (25%), mässig (50%), stark (75%) und komplett/vollständiges Verschwinden der Beschwerden (100%) zuzuordnen.

#### Resultat:

32% der mit PPS behandelten Patienten schätzten ihre Beschwerden am Ende der Behandlungsphase als gegenüber Studienbeginn um mindestens 50% gebessert ein; dieser Prozentanteil lag in der Placebo-Gruppe bei 16% ( $p=0.01$ ).

#### Sekundäre Endpunkte:

- Eine mindestens gute Gesamtverbesserung laut Einschätzung durch die Prüfer nach 3-monatiger Behandlung
- Eine nach 3-monatiger Behandlung berichtete Besserung der Schmerzen um mindestens 1 Punkt
- Eine nach 3-monatiger Behandlung berichtete Besserung des Harndrangs um mindestens 1 Punkt
- Eine Abnahme der Miktionshäufigkeit um mindestens 3 pro Tag
- Eine Zunahme des Miktionsvolumens um mindestens 20 ml
- Absolute Veränderung bei der Nykturie

Die Einschätzung der Gesamtverbesserung durch die Prüfer nach 3-monatiger Therapie wurde anhand einer 6-Punkte-Skala mit den Kategorien verschlechtert, unverändert, ausreichend, gut, sehr gut und exzellent vorgenommen.

Beurteilung allfälliger von den Patienten bemerkten Veränderungen bei Harndrang und Schmerzen anhand derselben Kategorien wie bei der Gesamtverbesserung.

Die Beurteilung von Schmerzen und Harndrang anhand der entsprechenden 5-Punkte-Skalen (0: nicht vorhanden, 1: leicht, 3: mittelschwer und 5: schwer) fand vor der Behandlung sowie nach 3-monatiger Therapie statt.

#### Resultate:

- Bei 36% der mit PPS behandelten Patienten beurteilte der Prüfer die Beschwerden am Ende der Behandlungsphase als gegenüber Studienbeginn mit mehr als leicht verbessert; dieser Prozentanteil lag in der Placebo-Gruppe bei 15% ( $p=0.002$ ), statistisch signifikant.
- Im Hinblick auf die Schmerzreduktion stellten 38% der Patienten in der PPS-Gruppe eine Besserung um mindestens 50% fest, dem steht ein Anteil von 18% in der Placebo-Gruppe gegenüber ( $p=0.005$ ), statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigen die anhand der Schmerzskala erhobenen Daten, wo 66% der PPS- und 51% der Placebo-Patienten einen Rückgang der Schmerzen um 1 oder mehr berichteten ( $p=0.04$ ), statistisch signifikant.
- Bei der Selbstbeurteilung nach Ablauf von 3 Monaten berichteten 30% der PPS- und 18% der Placebo-Patienten über eine Verbesserung beim Harndrang ( $p=0.04$ ), statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigen die anhand der Schmerzskala erhobenen Daten, wo 61% der PPS- und 43% der Placebo-Patienten einen Rückgang des Harndrangs um mindestens 1 Punkt berichteten ( $p=0.01$ ), statistisch signifikant. Wie die Einschätzung von Prüferseite zeigt, erfuhren 36% der Patienten in der PPS- bzw. 15% der Patienten in der Placebo-Gruppe eine mindestens gute Verbesserung ( $p=0.002$ ), statistisch signifikant.
- Das Harnvolumen pro Miktion nahm bei den mit PPS behandelten Patienten im Mittel um 20.4 ml zu, während es bei den Placebo-Patienten um 2.1 ml pro Miktion zurückging (ns). Bei 40% der PPS Patienten war es um mindestens 20 ml angestiegen, verglichen mit 24% in der Placebo-Gruppe ( $p=0.02$ ), statistisch signifikant. Bei den übrigen Miktionsprofil-Daten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Verlauf des 3-monatigen Behandlungszeitraums berichteten insgesamt 7 Patienten (9%) in der PPS-Gruppe 12 unerwünschte Ereignisse (UE), in der Placebo-Gruppe waren dies 10 Patienten (14%) und 19 UE. Schwere UE wurden in dieser Studie nicht berichtet.

Drei Patienten in der PPS- und 5 Patienten in der Placebo-Gruppe erlitten ein UE, das zu einem vorzeitigen Behandlungsabbruch führte.

**Studie 4 : Sant G.R. et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2003 Sep;170(3):810-5.**

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Pilotstudie über eine Dauer von 6 Monaten.

Beurteilung der Wirksamkeit von PPS (als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxyzin) und Placebo (als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxyzin) hinsichtlich der patientenberichteten Gesamtverbesserung.

Diese 2x2-faktorielle Studie wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von PPS und Hydroxyzin mit doppelblinder medikamentöser Behandlung durchgeführt. Das faktorielle Design kombinierte Arme für die Analyse der beiden therapeutischen Haupteffekte. Für die Beurteilung der Hauptwirkung von PPS wurden die Daten aus den Armen mit Placebo- und Hydroxyzin-Monotherapie kombiniert und mit den Daten aus dem PPS Monotherapie- und dem PPS/Hydroxyzin-Kombinationsarm verglichen. Die Patienten wurden zu Studienbeginn sowie 3, 7, 10, 17 und 24 Wochen nach der Randomisierung untersucht.

121 randomisierte Patienten entsprechen 89% der angestrebten Fallzahl von 136. Die Studie war primär als Pilotstudie angelegt und hatte eine Beurteilung der Machbarkeit einer grösser angelegten Prüfung zum Ziel. Mit statistischer Power für den Nachweis von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen war sie nur in begrenztem Mass ausgestattet.

Einschlusskriterien:

- Mindestens 18 Jahre
- Diagnose einer IC, gesichert durch Zystoskopie und Hydrodistension
- Gemäss den NIDDK-Kriterien
- Mässig erhöhte Miktionsfrequenz (mindestens 11 Miktionen pro Tag) und mässig starke Schmerzen/Missempfindungen (mindestens 4 auf einer von 0 bis 9 reichenden Likert-Skala) über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen vor Eintritt in die Studie.

Intervention:

- Placebo (einmal oder dreimal täglich): 31 Patienten
- Hydroxyzin 50 mg einmal täglich (Monotherapie): 31 Patienten
- PPS 100 mg dreimal täglich (Monotherapie): 29 Patienten
- Kombinationstherapie PPS und Hydroxyzin: 30 Patienten

Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten, die nach 24 Behandlungswochen eine mindestens mässige Gesamtverbesserung berichteten („Responder“).

Einschätzung der Gesamtsymptome durch die Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala mit folgenden Antwortoptionen: deutlich verschlechtert, mässig verschlechtert, leicht verschlechtert, unverändert, leicht verbessert, mässig verbessert und deutlich verbessert.

Resultate:

Bei der globalen Ansprechrage war kein signifikanter Unterschied zwischen den Hydroxyzin- (19 von 61, 31%) und den Nicht-Hydroxyzin-Behandlungsgruppen (12 von 60, 20%) festzustellen ( $p=0.26$ ).

Zu erkennen war ein Trend in Richtung einer höheren Ansprechrage im PPS Behandlungsarm, d.h. PPS Monotherapie und PPS Kombinationstherapie mit Hydroxyzin (20 von 59, 34%) im Vergleich zu den Armen ohne PPS, d.h. Placebo und Hydroxyzin Monotherapie (11 von 62, 18%) ( $p=0.064$ ).



Bei Auswertung der einzelnen Behandlungs-Subgruppen der Studie zeigt sich die höchste Ansprechrate in der Kombinations-Subgruppe (PPS+Hydroxyzin; 12 von 30, 40%), gefolgt von der PPS-Monotherapie- (8 von 29, 28%) und der Hydroxyzin-Monotherapie-Subgruppe (7 von 31, 23%). Die Ansprechrate in der Placebo-Subgruppe betrug 13% (4 von 31).

#### Sekundäre Endpunkte:

Absolute Veränderungen folgender Ergebnisparameter:

- Patientenberichtete Schmerzen/Missempfindungen
- Patientenberichteter Harndrang
- ICSI
- O'Leary-Sant-IC-Problemindex (ICPI)
- Symptom-Score der University of Wisconsin
- 24-Stunden-Miktionsfrequenz

Alle sekundären Kriterien wurden nach 3, 7, 10, 17 und 24 Behandlungswochen beurteilt.

#### Resultate:

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Hauptbehandlungen im Hinblick auf Veränderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 wurden bei keinem der sekundären Endpunkte gefunden.

Der Anteil der Patienten, die während der 6-monatigen Behandlung mindestens ein UE berichteten, lag bei 85% (50 Patienten) in der PPS- bzw. bei 82% (51 Patienten) in der Nicht-PPS-Gruppe.

Die berichteten UE waren in der Mehrzahl von schwacher Intensität und wurden als nicht durch die PPS- bzw. Hydroxyzin-Therapie bedingt klassifiziert. Sie bestanden vor allem in konstitutionellen Symptomen (Müdigkeit/Erschöpfung und Schläfrigkeit), gastrointestinalen Störungen und Schmerzen (Bauchschmerzen/Schmerzen im Beckenbereich oder andernorts lokalisierte Schmerzen). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse.

Bei zehn Patienten (8%) trat ein UE auf, das den Abbruch der Behandlung nach sich zog.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit gem. Fachinformation**

*Stand Februar 2021*

Häufige unerwünschte Wirkungen: Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, aufgeblähtes Abdomen, rektale Blutungen, Infektionen, Influenza, Alopezie, Rückenschmerzen, häufiger Harndrang, Asthenie, periphere Ödeme.

#### Pigmentäre Makulopathie:

*„Es wurden seltene Fälle einer pigmentären Makulopathie unter der Anwendung von Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS) berichtet, insbesondere nach Langzeitanwendung. Mögliche Symptome einer solchen Veränderung sind Sehstörungen wie insbesondere Schwierigkeiten beim Lesen, veränderte Farbwahrnehmung und/oder langsame Adaptation an schlechte oder reduzierte Lichtverhältnisse. Zur Früherkennung einer pigmentären Makulopathie sollte bei allen Patienten nach 6-monatiger Anwendung von PPS eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden. Falls keine pathologischen Befunde vorliegen, sollten während der weiteren Anwendung regelmässige Kontrollen alle 5 Jahre bzw. bei jedem Neuauftreten visueller Beschwerden durchgeführt werden. Bei Vorliegen relevanter ophthalmologischer Befunde sollten die weiteren Untersuchungen in jährlichen Intervallen erfolgen; in solchen Fällen sollte ein Absetzen von elmiron in Betracht gezogen werden.“*

## Medizinische Leitlinien

American Urology Association (AUA)

Stand 2022

Die aktuellen AUA-Guidelines empfehlen die orale Therapie durch PPS bei «uncomplicated IC/BPS» ohne Hunner-Läsionen. Bei vorhandenen Hunner-Läsionen wird primär eine Fulguration oder Triamcinolon-Injektion empfohlen.

**Guideline Statement 14.** Amitriptyline, cimetidine, hydroxyzine, or pentosan polysulfate may be administered as oral medications (listed in alphabetical order; no hierarchy is implied). Option (Evidence Strength: Grades B, B, C, and B)

**Guideline Statement 15.** Clinicians should counsel patients who are considering pentosan polysulfate on the potential risk for macular damage and vision-related injuries. Clinical Principle

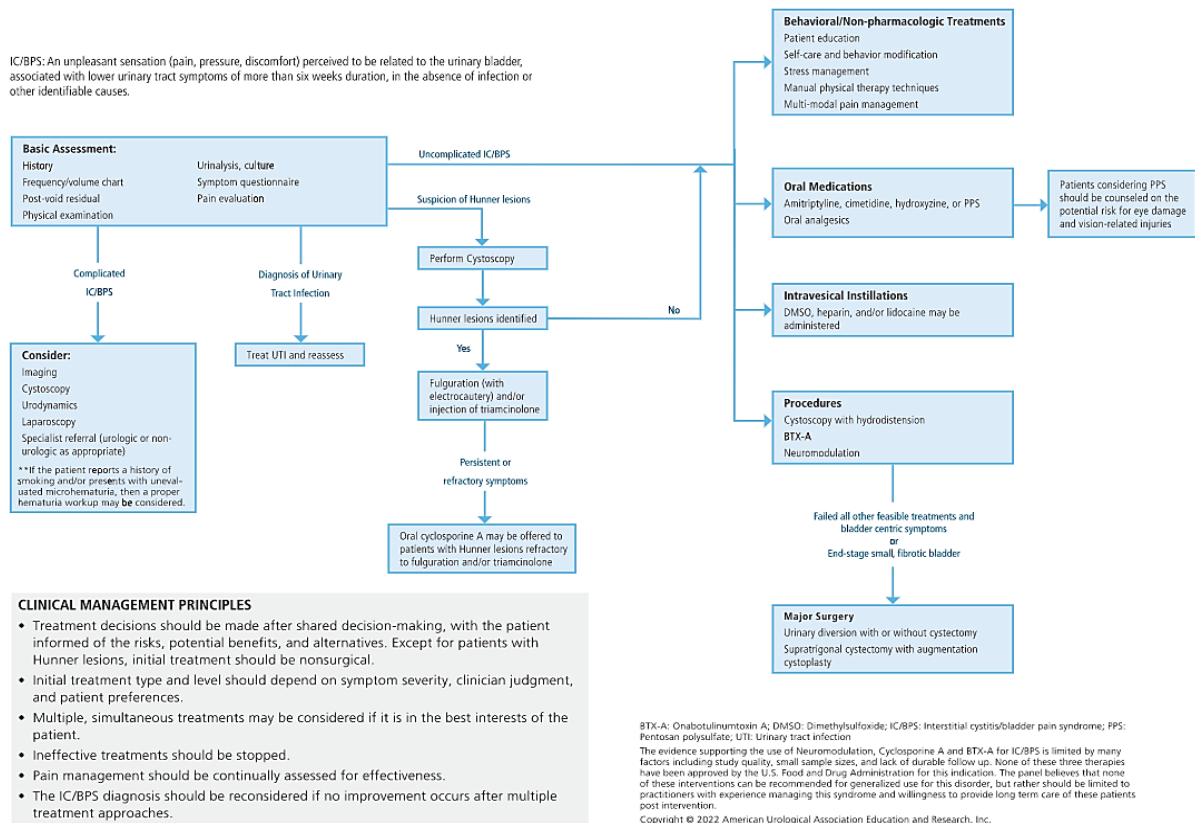


Figure. IC/BPS Diagnosis and Treatment Algorithm.

## European Association of Urology (EAU)

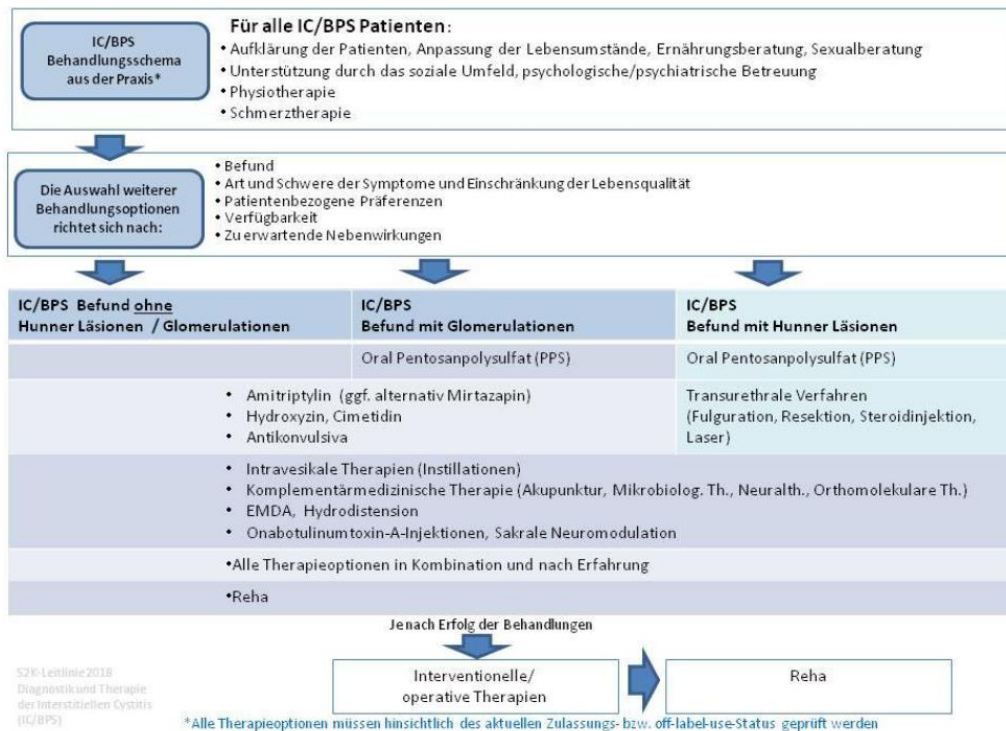
Stand 2021

Die EAU empfiehlt die Anwendung von oralem PPS oder von Amitriptylin (strength rating: strong):

„Pentosane polysulphate had a more favourable effect in PBPS type 3 C than in non-lesion disease. Response was not dose dependent but related more to treatment duration. At 32 weeks, about half the patients responded. Combination therapy showed a response rate of 40% compared to 13% with placebo. For patients with an initial minor response to pentosane polysulphate, additional subcutaneous heparin was helpful.“

## AWMF S2k-Leitlinie

Stand 2018 (in Überarbeitung bis Ende 2022)



„Pentosanpolysulfat (PPS) ist der meistuntersuchte arzneiliche Wirkstoff zur Behandlung der IC/BPS. PPS kann die Symptome der IC/BPS durch Reparatur der GAG-Schicht des Urothels deutlich lindern. [...] Bis eine Wirkung des Medikamentes eintritt, kann es zwischen 3 und 6 Monaten dauern. Die Symptome der IC/BPS können in vielen Fällen durch diese Medikation kontrolliert werden. Es wurden eine Langzeitwirkung und eine Toleranz beschrieben.“

Empfehlung: soll, mit Starkem Konsens 100 %.

## RCOG/BSUG Joint Guideline (Green-top Guideline Nr. 70)

Stand 2016

Aufgrund der RCT von Nickel et al. 2015 und dem Nebenwirkungsprofil von PPS empfiehlt die Guideline keine Therapie mit PPS:

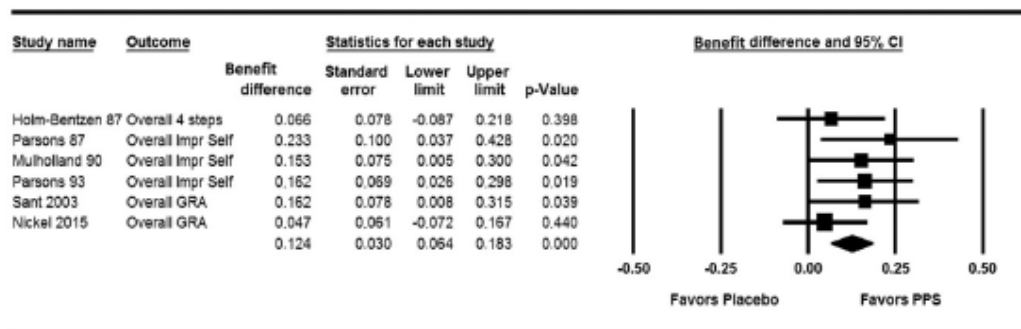
„Oral pentosan polysulfate does not appear to be an effective treatment for BPS“

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wurden lediglich Vergleichsstudien mit off-label angewendeten Arzneimitteln wie Hydroxyzin und Ciclosporin durchgeführt, die nur bedingt aussagekräftig sind.

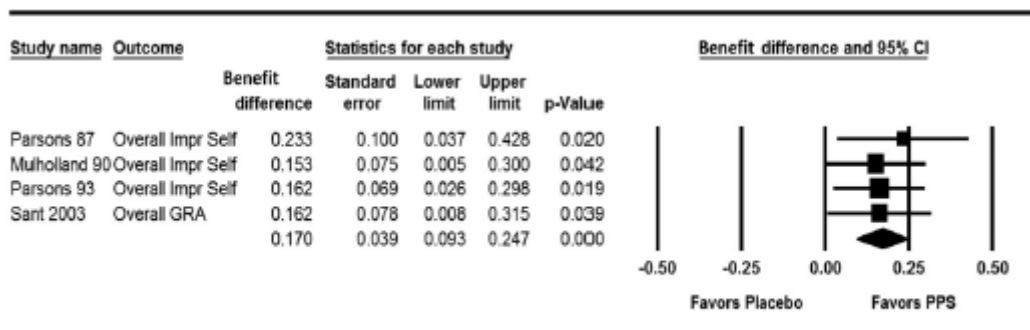
## Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Meta-Analyse der vier beschriebenen Studien<sup>4,5</sup>:



Patients as randomized; missing results considered as failures

Abbildung 2: Global Response Assessment (GRA) der 6 aufgeführten Studien.  $Q$ -value =  $4.019 < 5$  (=expected value under homogeneity),  $p=0.547$ ,  $I^2=0$



Patient numbers as randomized

Abbildung 3: Global response assesment (GRA) von 4 aufgrund der Patientenhomogenität selektierten Studien mit nur zystoskopisch diagnostizierten Patienten.  $Q = 0.471$ ,  $p = 0.925$ ,  $I^2 = 0$ .

Die Metaanalyse zeigt unter Berücksichtigung der 4 Studien mit einer sehr homogenen Population (Abbildung 3) einen signifikanten Unterschied in der Ansprechrate von 17% gegenüber Placebo. Wenn die beiden Studien von Nickel et al. und Holm-Bentzen miteinbezogen werden, verringert sich der Unterschied auf 13.3%, welcher aber immer noch signifikant ist ( $p=0.007$ ).

Die Beurteilung der Wirksamkeit von PPS durch die verschiedenen Guidelines ist sehr heterogen. Dies basierend auf mehrheitlich veralteten Studien (>20 Jahre). Hinzu kommt, dass die Erkrankung IC/BPS bis heute nicht einheitlich definiert werden wurde und die verschiedenen Stadien je nach gängiger Praxis unterschiedlich Behandelt werden.

ELMIRON weist, bist auf die beschriebene Makuladegeneration, ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt.

<sup>4</sup> Ophoven et al.2020, Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials

<sup>5</sup> EMA EPAR 23.03.2016 zu ELMIRON

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosisstärke: 100 mg

Dosierung: 3x täglich 100 mg

Packungsgrösse: 90 Stk.

Eine Packung reicht somit für eine 30-tägige Behandlung in der üblichen Dosierung.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### Swissmedic

ELMIRON wurde per 24. September 2020, in Anwendung von Artikel 13 HMG und unter Berücksichtigung der Begutachtungsergebnisse der EMA, zugelassen.

Unter Aspekte Clinical Review schreibt Swissmedic:

*„In unserer abschliessenden Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken mehr zum eingereichten Gesuch. Die nach dem Vorbescheid aufgetretenen Bedenken bezüglich ophthalmologischer unerwünschter Wirkungen sind durch die mittlerweile erfolgten Anpassungen der Fachinformation ausreichend gewürdigt und nicht prohibitiv für eine Gutheissung.“*

##### EMA (Assessment report Elmiron, EMA/287422/2017, 23 March 2016)

Management:

*No treatment is consistently effective in providing relief for all patients. [...]*

*All available treatment options thus far are purely symptomatic. There are no medicinal products approved for the treatment of IC in Europe. Current treatment options include:*

- *Off-label enteral and parenteral use of medicinal products (analgesics, corticosteroids, antiallergics, PPS, Hydroxyzine, Amitriptyline, antibiotics, immunosuppressants, Gabapentin, Pregabalin, and Quercetin)*
- *Bladder (hydro-) distension*
- *Intravesical application of medicinal products and medical devices (DMSO, PPS...)*
- *Surgery*

*[...]*

*Further evidence on the systematic and continuous use of PPS for the treatment of Interstitial Cystitis (IC would, as per today's classification, fall under BPS 2X-3C i.e. bladder pain syndrome characterized by either glomerulations or Hunner's lesions) over at least one decade were provided via documented compassionate use usage in France, Norway and the UK. [...]*

*Patients meeting the ESSIC classification 2X to 3C (characterized by either glomerulations or Hunner's lesions) were included in four pivotal studies (Parsons and Mulholland 1987, Mulholland et al 1990, Parsons et al 1993 and Sant et al 2003). [...]*

*All but one of 6 pivotal studies conducted more than 10 years ago (except and Nickel et al. (2015) study) were small studies and used old methodological standard.*

*On the other hand it seems that the 3 earlier studies (Parsons and Mulholland 1987, Mulholland et al 1990 and Parsons et al 1993) were recruiting (a) without clear hypothesis tested and (b) without clear management of selection biases as these studies were performed with old methodological requirements. [...]*

*The beneficial effect of PPS in interstitial cystitis (IC) was only shown in the 3 pivotal studies which used traditional diagnostic approach (Parsons and Mulholland, 1987; Mulholland et al., 1990; Parsons et al., 1993) but not in Sant et al. [...]*

*The CHMP took into consideration the unmet medical need for pharmacotherapy in this disease which can be invalidating in its severe forms and the ad hoc expert group confirmed that also small improvement could be considered as a clinically relevant benefit. [...]*

*[...] based on current literature the prevalence of BPS is 52-500 / 100.000 in women and 8-41 / 100.000 in men. Considering that about 10% of BPS patients have cystoscopic findings IC as defined as BPS type 2 and could still be under the threshold of 5 in 10,000. [...]*

*It was therefore agreed with the applicant to base the indication on the more homogeneous population of the four pivotal studies including patients with BPS type 2 – 3 outlining in 4.1 of the SmPC bladder pain syndrome characterized by either glomerulations or Hunner's lesions reflecting the patient population in which clinical efficacy was demonstrated.*

#### FDA (NDA 20193)

Die oben ausführlich beschriebenen Studien Studie 2 und Studie 3 wurde von der FDA begutachtet plus Daten von einem Compassionate Use Program mit 2499 Patienten.

#### MEDICAL REVIEWER'S OVERALL ASSESSMENT

*"The regulatory decision for this product is not clearcut. After considering the statistical and scientific facts, this NDA is not approvable. However, the clinical aspects of this NDA should also be taken into consideration. Given the natural history of interstitial cystitis, the low frequency of clinically significant toxicity with Elmiron use, and the suggestion of efficacy in at least a subset of patients, the medical risk/benefit ratio is acceptably small for this subset of patients.*

*This reviewer's degree of comfort with the risk/benefit ratio, and hence my opinion, is contingent upon the sponsor upholding a previously stated commitment to accept an indication to treat for 3 months; if after 3 months no improvement is seen, then Elmiron will be discontinued.*

*The sponsor's commitment to conducting Phase 4 investigations increases this reviewer's degree of comfort."*

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

IQWiG und GB-A: keine Bewertung

NICE: Pentosan polysulfate sodium for treating bladder pain syndrome

Technology appraisal guidance [TA610] Published date: 13 November 2019

*Pentosan polysulfate sodium is recommended as an option for treating bladder pain syndrome with glomerulations or Hunner's lesions in adults with urinary urgency and frequency, and moderate to severe pain, only if:*

- their condition has not responded to an adequate trial of standard oral treatments*
- it is not offered in combination with bladder instillations*
- any previous treatment with bladder instillations was not stopped because of lack of response*
- it is used in secondary care and*
- the company provides pentosan polysulfate sodium according to the commercial arrangement."*

*The company and clinical experts stated that pentosan polysulfate sodium would only be used in secondary care. [...]*

*The committee recognised that pentosan polysulfate sodium could be offered at different points in the treatment pathway but would tend to be used before bladder instillations. Considering the information from the clinical experts, the committee agreed that bladder instillations were a standard clinical management option for this condition and were a relevant comparator. [...]*

*The company's submission included analyses comparing pentosan polysulfate sodium with best supportive care (which is the continuation of oral medication). However, after consultation the company stated that it did not consider pentosan polysulfate sodium to be an alternative to best supportive care. At the first committee meeting, the clinical experts advised that best supportive care is offered to people who can't tolerate bladder instillations, or if bladder instillations are unsuitable for them. They highlighted that some people would choose best supportive care because bladder instillations are invasive. The clinical experts estimated that bladder instillations would not be suitable for less than 5% of patients. The committee recognised that the proportion of people who would have best supportive care instead of bladder instillations was low. However, it considered that pentosan polysulfate sodium would be an alternative treatment option for this group of people. Because of this, the committee concluded that best supportive care was still a relevant comparator for this limited population. [...]*

*The committee concluded that the company's evidence for pentosan polysulfate sodium was based on the most relevant trials available but acknowledged the limitations of the trials. It considered that there was substantial uncertainty in the clinical effectiveness evidence. [...]*

The clinical experts stated that there are many different types of oral treatments for bladder pain syndrome and that these have to be tried repeatedly. The committee was aware that best supportive care consisted of less expensive oral treatments than pentosan polysulfate sodium. It was also aware that some people get good disease control from standard oral treatments. [...]

NCPE: Rapid Review 24/01/2019: „The NCPE recommends that PPS not be considered for reimbursement at the submitted price. “

SMC: Date advice published: 11 November 2019

Advice following a full submission considered under the orphan equivalent process: pentosan polysulfate sodium (Elmiron®) is accepted for use within NHS Scotland. [...]

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of pentosan polysulfate sodium. [...]

There are a number of limitations with the available evidence, including the age of the four key studies which were performed >10 years ago and are based on relatively old methodological standard requirements and small patient numbers. There were also recruitment problems since pentosan polysulfate sodium was available for use outwith the clinical trial setting. These factors limit the robustness of the evidence. In addition, the inclusion criteria of the studies varied and efficacy was assessed by individually defined methods at different time-points. The study results were inconsistent and this may limit the appropriateness of the meta-analysis.<sup>2</sup> However an assessment of heterogeneity between studies indicated that this was low.

The four key studies ranged in duration from 3 to 6 months and this is relatively short for treatment of a chronic condition. There was a notable GRA response to placebo in each of the key studies (13% to 18%) which may be higher than expected in clinical practice. This may be a result of the subjective nature of the assessment of efficacy.

Medicine	Dose Regimen	Cost per year (£)
<b>Pentosan polysulfate sodium</b>	<b>100mg orally three times daily</b>	<b>5,460</b>
Sodium hyaluronate bladder irrigation (Cystistat®)	50ml once weekly for 4 weeks then monthly until symptoms resolve	1,568
Sodium hyaluronate, sodium chondroitin sulfate, calcium chloride bladder irrigation (iAluRil®)	50ml once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks for 4 weeks then monthly until symptoms resolve	1,496
Sodium hyaluronate bladder irrigation (Hyacyst®)	50ml once weekly for 4 to 6 weeks then monthly until symptoms resolve	1,120
Chondroitin sulfate bladder irrigation (Gepan®)	40ml once weekly for 4 to 6 weeks then monthly until symptoms resolve	1,088

HAS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 31 janvier 2018:

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR: *Faible*

ASMR : *Compte-tenu*:

- *du faible niveau de preuve des études d'efficacité versus placebo,*
- *de leur durée limitée comprise entre 3 et 6 mois de traitement mais permettant d'identifier les patients qui bénéficieront du traitement,*
- *d'une quantité d'effet au mieux modeste en termes d'amélioration globale des symptômes chez environ un tiers des patients,*
- *et de l'absence de donnée établissant clairement un effet sur les symptômes, ELMIRON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de*

*la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente.*

*Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de 2ème intention après échec des approches comportementales, physiques et psychologiques. L'intérêt du traitement par ELMIRON doit être réévalué tous les 6 mois au regard de la réponse des patients au traitement. [...]*

*De plus, la Commission souhaite que des données soient obtenues en conditions réelles d'utilisation, au plus tard lors de la prochaine évaluation quinquennale. L'objectif est de préciser les caractéristiques des patients traités et les modalités d'utilisation d'ELMIRON (âge, critères diagnostiques à l'origine de la prescription, posologie, durée du traitement et motifs d'arrêt du traitement, co-traitements). [...]*

*Compte tenu de ces données d'efficacité et de tolérance, des limites méthodologiques des essais cliniques disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie d'ELMIRON n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, ELMIRON apporte, au mieux, une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié. [...]*

*L'efficacité du pentosan sodique (polysulfate), à court terme (< 6 mois), a été au mieux modeste en comparaison au placebo sur la base d'un critère subjectif d'amélioration globale de la symptomatologie et démontré dans des études de faible niveau de preuve. Elle est mal établie dans les études disponibles. [...]*

*Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELMIRON 100 mg, gélule est faible dans l'indication de l'AMM. [...]*

*La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. [...]*

*Taux de remboursement proposé : 15 %*

#### Zorginstituut Nederland

*Zorginstituut Nederland has come to the final conclusion that clinically relevant improvements are found in subjective patient-reported outcome parameters after treatment with Elmiron® in placebo-controlled studies for bladder pain syndrome characterised by glomerulations or Hunner's lesions (HL). Given the high unfulfilled treatment needs and the likely positive effect on the quality of life, pentosan polysulfate sodium (Elmiron®) has an added value.*

#### **Medizinischer Bedarf**

Es besteht ein medizinischer Bedarf für wirksame Arzneimittel in dieser Indikation, dies ist unter anderem auch der Grund, dass das Präparat mit den vorliegenden Studien von der EMA zugelassen wurde: „The CHMP took into consideration the unmet medical need for pharmacotherapy in this disease which can be invalidating in its severe forms and the ad hoc expert group confirmed that also small improvement could be considered as a clinical relevant benefit.“

Bei den bestehenden Therapiealternativen handelt es sich um Arzneimittel, die off label angewendet werden, oder um Medizinprodukte.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Der Platz der Therapie unter Berücksichtigung der Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ist nicht vollständig geklärt, da aussagekräftige Vergleichsstudien fehlen.

Es handelt sich bei IC/BPS um eine sehr heterogene Erkrankung mit nicht 100%ig geklärter Ätiologie. Somit muss, je nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie und beobachtetem Ansprechen von Fall zu Fall die bestmögliche Therapie evaluiert werden. ELMIRON ermöglicht hier eine medizinisch notwendige Erweiterung der Therapielandschaft.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV,



- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 28. Oktober 2022, Preisen aus 6 Referenzländern (A, DK, F, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Kaps, 100mg, 90 Stk	499.94

- zu einem FAP von:

Kaps, 100mg, 90 Stk	Fr. 461.02
---------------------	------------

- Mit einer für den Umsatz pro Jahr festgelegten Umsatzvolumenbegrenzung basierend auf den IMS Absatzzahlen aus DE, NL und UK
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Kaps, 100mg, 90 Stk	Fr. 461.02	Fr. 545.65

- mit einer Limitierung:

„Nach vorgängiger Kostengutsprache zur symptomatischen Behandlung von persistierenden oder rezidivierenden Schmerzen / unangenehmes Gefühl/Druckgefühl, welche als mit der Blase zusammenhängend empfunden werden und begleitet von Symptomen des unteren Harntraktes (Pollakisurie (10x/Tag) oder Drang bedingt durch Schmerzen, Druckgefühle oder Missempfinden ohne Angst vor Inkontinenz) beim Syndrom der schmerzhaften Harnblase (BPS) bei Erwachsenen mit einer Dauer von mehr als 3 Monaten, sofern:

- Die Einleitung der Behandlung nach Ausschluss eines HWI oder anderer erkennbarer Ursachen durch einen Facharzt der Urologie oder Gynäkologie mit Schwerpunkt Urogynäkologie erfolgt
- Hunner Läsionen und/oder Glomerulationen zystoskopisch nachgewiesen wurden
- die Erkrankung nicht auf orale Therapien wie klassische und neuropathische Analgetika, Anticholinergika, Antihistaminika und klassische nicht-medikamentöse Ansätze angesprochen hat oder diese nach Ansicht des behandelnden Facharztes nicht indiziert sind
- keine gleichzeitige Behandlung mit Blaseninstillationen stattfindet.

Ist nach 6 Monaten Behandlung keine Besserung ersichtlich, soll auf eine andere geeignetere Therapie umgestellt werden. Bei Ansprechen soll die Behandlung alle 3-6 Monate neu evaluiert werden.“

- mit folgenden Auflagen:

- Ab einer Überschreitung folgender Umsätze
  - Im 1. Jahr nach SL-Listung: 960 Packungen (FAP: Fr. 442'579)
  - Im 2. Jahr nach SL-Listung: 1080 Packungen (FAP: Fr. 497'901)
  - Im 3. Jahr nach SL-Listung: 1200 Packungen (FAP: Fr. 553'224)
- ist 50% des diese Umsatzvolumenobergrenze übersteigenden FAP-Betrages an die gemeinsame Einrichtung nach Art. 18 KVG zu überweisen.

Die Umsatzzahlen bzw. Absatzzahlen und die an die Gemeinsame Einrichtung KVG einbezahlten Beträge sind durch die externe Revisionsstelle der ZulassungsinhaberIn beglaubigt jährlich (erstmalig per Stichdatum 1 Jahr nach Aufnahme in die SL) zu erfolgen und spätestens 4 Monate danach dem BAG zu melden. Erstmals ist, bei Aufnahme per 01. Dezember 2022, der Stichtag der 30. November 2023, mit Einreichung der Daten beim BAG auf Ende März 2024.

Die ZulassungsinhaberIn verpflichtet sich, dem BAG einmal jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende April des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Neuaufnahmegesuches vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattungen pro Krankenversicherer, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Meldung der Anzahl getätigten Rückvergütungen soll erstmalig per 30. November 2023 mit einer Meldefrist per 31. März 2024 erfolgen.

- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen:
  - die Resultate der Observational Study for the Characterisation of Treatment Practice, Patients and Symptom Load of Oral Pentosane Polysulfate Sodium for the Treatment of Interstitial Cystitis / Bladder Pain Syndrome 2020-elmiron-NIS aus Frankreich.
- Die Aufnahme in die SL erfolgt befristet bis zum 30. November 2025. Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens bis am 31. Juli 2025), ein

vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen des Arzneimittels zur Aufnahme in die SL erneut beurteilen kann. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne rechtzeitige Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird ELMIRON nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2025**