



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pentosano polisulfato de sodio (Elmiron®) en el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional.

IPT, 14/2021. V1

Fecha de publicación: 14 de abril de 2021†

El síndrome de dolor vesical (SVD) (también conocido anteriormente por cistitis intersticial) es un síndrome crónico que se caracteriza por la aparición de dolor pélvico o suprapúbico persistente o recurrente asociado al llenado vesical, que se alivia con el vaciado, y por un aumento de la frecuencia urinaria diurna (más de ocho micciones por día) y/o nocturna (más de dos micciones por la noche) en ausencia de infección u otra patología urinaria (1-3). El dolor puede irradiarse a ingle, recto, sacro, escroto y uretra (2).

La prevalencia del síndrome de vejiga dolorosa es muy variable (de 0,06% a 30%) como consecuencia de la variabilidad de los criterios diagnósticos y de las poblaciones estudiadas. El 90% de los pacientes son mujeres de edades comprendidas entre 30 y 70 años. Se estima una prevalencia de 52-500/100.000 en mujeres y 8-41/100.000 en hombres. El síndrome de dolor vesical es una enfermedad crónica que tiene un impacto en la condición física del paciente, y en su calidad de vida. Se asocia a menudo a factores cognitivos, conductuales, sexuales y emocionales negativos (1).

La etiología se desconoce y se postulan varias hipótesis relacionadas con múltiples factores y mecanismos fisiopatológicos de tipo infeccioso, inflamatorio, autoinmune, hormonal, neurológico, etc. Se ha sugerido que en algunos pacientes predispuestos determinados factores (alimentos ácidos, infecciones, cirugía pélvica, partos, etc.) actuarían como desencadenantes provocando una alteración de los glicosaminoglicanos de la pared vesical y una pérdida de la impermeabilidad vesical. Esto podría exponer las estructuras submucosas a los componentes de la orina, con la consiguiente inflamación, efectos citotóxicos y daño crónico, provocando la liberación de mastocitos y produciéndose fibrosis en las fibras elásticas del espacio intersticial (2-5).

El diagnóstico se realiza mediante sospecha clínica y es principalmente de exclusión, utilizando síntomas clínicos, análisis y cultivo de orina (para descartar una infección del tracto urinario), cistoscopia con hidrodilatación (para descartar el cáncer de vejiga, cálculos vesicales, divertículos uretrales y cuerpos extraños intravesicales), y biopsia (para excluir otras patologías). Se debe descartar el resto de causas de síndrome miccional irritativo (infecciones, tuberculosis, litiasis, tumores y otras cistoplastias). Cabe

destacar que los síntomas se asemejan a los de los pacientes con vejiga hiperactiva, pero la presencia de dolor caracteriza al síndrome de dolor vesical respecto a la vejiga hiperactiva.

A lo largo de los años los criterios diagnósticos han variado en función de lo publicado por diversas sociedades científicas, siendo diferentes entre ellos. Actualmente se utilizan los de la Sociedad Europea para el Estudio de la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical (ESSIC) que consensuó una clasificación en función de dos parámetros: los resultados de la cistoscopia y de la histología de las biopsias de la mucosa vesical. Mediante estos procedimientos diagnósticos existe la posibilidad de observar ulceraciones de mucosa y submucosa en la pared vesical denominadas granulaciones o lesiones de Hunner. Las categorías diagnósticas se designan con la combinación de una letra y un número. Los resultados de la cistoscopia se designan con los números 1 (normal), 2 (glomerulaciones), y 3 (lesiones de Hunner) y los resultados de la biopsia con las letras A (normal), B (poco concluyente) y C (positivo). La letra X indica que no se ha realizado biopsia o cistoscopia. Las categorías 2X, 2A, 2B, 2C, 3X, 3A, 3B, y en particular la 3C corresponden a las formas graves de este síndrome (5). Por lo tanto, las glomerulaciones o lesiones de Hunner representan una categoría del síndrome de dolor vesical, que se considera de mayor gravedad (2). Las categorías de 2X a 3C según la clasificación ESSIC cumplirían los criterios de la clasificación del Instituto Nacional de Artritis, Diabetes, Enfermedades Digestivas y del Riñón de EEUU (NIDDK) (2).

El tratamiento del síndrome de dolor vesical tiene como objetivo reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Se recomienda un enfoque multimodal, y el tratamiento combinado puede ser adecuado para ciertos pacientes. La mayoría de las opciones terapéuticas tienen eficacia limitada y carecen de un alto grado de evidencia. Entre las medidas no farmacológicas se recomiendan medidas higiénico-dietéticas (evitar actividades o el consumo de alimentos o bebidas que exacerban síntomas), técnicas manuales de fisioterapia y de manejo de dolor (calor o frío local sobre la vejiga o el perineo, entrenamiento de la vejiga con supresión del impulso), hidrodilatación de la vejiga (en aquellos pacientes que obtienen un alivio prolongado de este procedimiento), y aplicación de dispositivos médicos o cirugía (desviación de los uréteres de la vejiga). Las lesiones de Hunner se tratan mediante diferentes técnicas como cauterización eléctrica o inyección de corticoides (6,7).

Entre los tratamientos farmacológicos destacan el uso de diferentes medicamentos fuera de indicación como analgésicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos (especialmente la hidroxizina), antibióticos, inmunosupresores (corticoides, azatioprina, micofenolato mofetil y ciclosporina) y antiepilépticos (gabapentina o pregabalina) (3,8).

También se proponen las instilaciones endovesicales con dimetilsulfóxido (en España importado como medicamento extranjero), condroitín sulfato sódico al 2%, ácido hialurónico, combinaciones de ácido hialurónico y condroitín sulfato, o el mismo pentosano polisulfato de sodio descrito en este informe e importado en España como medicamento extranjero (5,9). Además, se ha descrito en la literatura el uso fuera de indicación de la inyección de toxina botulínica A en el trigono vesical (3,10).

PENTOSANO POLISULFATO DE SODIO (ELMIRON®)

Elmiron® está indicado para el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional (11).

La pauta de administración en adultos es de una cápsula de 100 mg de Pentosano polisulfato sódico (PPS) por vía oral tres veces al día

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017

(300 mg al día). Las cápsulas se deben tomar con agua, al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

El tratamiento con PPS debe reevaluarse cada 6 meses. En caso de que no haya mejoría al cabo de los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, se debe interrumpir la administración. En los pacientes que respondan, el tratamiento debe mantenerse de forma crónica mientras se mantenga la respuesta.

Farmacología

Pentosano polisulfato de sodio es un compuesto de polisacáridos sulfatados similares a las heparinas de bajo peso molecular, que se asemeja química y estructuralmente a los glicosaminoglicanos. El mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, pero parece que actúa localmente en la vejiga mediante la fijación de los glicosaminoglicanos lo que reduce la adherencia de bacterias y la incidencia de infecciones. También parece ejercer cierta función de barrera al sustituir el moco urotelial dañado y tener actividad antiinflamatoria. La biodisponibilidad sistémica tras la administración oral de PPS es inferior al 1%. Se metaboliza en el hígado (desulfatación) y el riñón (despolimerización). La semivida de eliminación es de 24 a 34 horas. Tras su administración oral se excreta mayoritariamente inalterado por las heces. No es necesario ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, dado que el hígado y el riñón intervienen en la eliminación del pentosano polisulfato sódico, se debe tener en cuenta que pueda afectar a la farmacocinética del medicamento en casos de nefropatías y hepatopatía (11).

Eficacia

La eficacia de PPS por vía oral en el tratamiento de la cistitis intersticial se basa en una solicitud de uso terapéutico bien establecido en la Unión Europea, que corresponde a una utilización durante al menos 10 años justificada a través de referencias bibliográficas. Se presentaron seis estudios controlados con placebo de los cuales cinco de ellos (estudios principales) fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (13-16) y un estudio fue factorial 2x2 con hidroxizina (12).

Los 1.229 pacientes incluidos presentaban dolor vesical (en la mayoría de ellos durante al menos 1 año), con diagnóstico citoscópico, con o sin tratamiento previo de hidrodistensión vesical, y la mayoría fueron mujeres con una edad media por encima de los 40 años. La clasificación caracterizada por glomerulaciones o lesiones de Hunner según los criterios ESSIC (desde 2X a 3C) se incluyó en cuatro de los estudios principales (13-16).

La mayoría de los pacientes en los estudios principales, así como en los estudios de apoyo fueron tratados con la dosis establecida de 3x100 mg/día PPS y pocos pacientes recibieron una dosis de 2x200 mg/día. La duración del tratamiento fue de 3 a 6 meses.

El estudio de Holm-Bentzen et al. en 1987 (n=115), fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, y doble ciego, con dos protocolos (A y B) que se diferenciaron de acuerdo a criterios adicionales anatomopatológicos (A: más de 28 mastocitos por mm² en el músculo detrusor en biopsia de vejiga) o clínicos (B: todos los pacientes tenían recuentos de mastocitos inferiores a 28/mm²; 3 o más vaciamientos de la vejiga cada noche y más de 10 puntos en una escala de puntuación de síntomas definida evaluando los síntomas dolor, frecuencia, nocturia y disuria). En el protocolo A se incluyeron sólo mujeres y en el B se incluyeron menos de un 10 % de hombres. Los pacientes recibieron 200 mg de PPS dos veces al día o placebo durante 4 meses. La variable primaria fue la evaluación del dolor, de la frecuencia urinaria, de la nicturia y de la disuria en una escala global predefinida. Una mejora clínicamente significativa fue predefinida como una disminución de al menos 1 punto en la puntuación total media de síntomas por paciente. En el protocolo B no se detectaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, pero sí en

el A (el cambio en el capacidad de la vejiga fue de 260 ml a 475 ml en los tratados con PPS) (en el A la disminución fue de un 0,625 y en el B de 0,50 puntos) (17). Estas diferencias no fueron clínicamente relevantes

El estudio de Parsons y Mulholland en 1987 (n=75), fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, y doble ciego. con un diseño cruzado. El 90% de los pacientes incluidos fueron mujeres, y el 28% presentaron úlceras. Los pacientes recibieron 100 mg de PPS tres veces al día o 200 mg de PPS dos veces al día. De los 75 pacientes aleatorizados 62 completaron el estudio. La eficacia se evaluó por la mejoría notificada por el paciente de cuatro síntomas: dolor, urgencia miccional, frecuencia urinaria y nicturia. Se consideró que el paciente respondía al tratamiento en caso de mejoría del 50 % de un síntoma específico con respecto al nivel inicial. Si el paciente no respondía al primer tratamiento A en el tercer mes se cambiaba al segundo tratamiento. Si el paciente respondía al primer tratamiento en el tercer mes, siguió 3 meses más y si se mantenía la respuesta positiva, se cambiaba al segundo tratamiento. Una evaluación de todos los datos generados en el estudio demostró que, en relación con los cuatro síntomas examinados, un número significativamente mayor de pacientes habían respondido al PPS en comparación con el placebo: dolor (45% vs. 18%; p=0,02), urgencia miccional (40% vs. 19%; p=0,03), frecuencia urinaria (63% vs. 39%; p=0,0005), y nicturia (-1,5 vs -0,5; p=0,04) (13).

El estudio de Mulholland et al. en 1990 (n=110) y el estudio de Parsons et al. en 1993 (n=148, de los que 130 completaron el estudio) fueron multicéntricos, de 3 meses de duración, aleatorizados, controlados con placebo, y doble ciegos. En ambos estudios se incluyeron aproximadamente un 90% de mujeres (14,15).

Las dosis estudiadas fueron en ambos estudios de 100 mg de PPS tres veces al día.

En ambos la variable principal fue la evaluación en la respuesta global referida por el propio paciente al cabo de tres meses de tratamiento que fue clasificada en cuatro categorías: «ligera» (mejorías del 25 %), «moderada» (mejorías del 50 %), «grande» (mejorías del 75 %) o «curación completa» (mejoría del 100 %).

Se consideraron respondedores los pacientes que notificaron mejorías al menos moderadas (iguales o superiores al 50%), respecto del momento basal. Las variables secundarias incluyeron la evaluación de la mejoría por parte de los investigadores. La escala utilizada para la evaluación de los investigadores contenía las categorías «peor», «sin cambios», «regular», «buena», «muy buena» y «excelente». Se definió como respondedor si la mejoría se había evaluado al menos como «buena» con respecto al valor de referencia. Además, se evaluaron como variables secundarias el volumen miccional durante tres días y el efecto del tratamiento sobre el dolor y la micción urgente. El efecto sobre el dolor y la micción urgente se evaluó mediante el mismo cuestionario utilizado para la variable principal, en que se definía como respondedor al paciente que experimentaba una mejoría al menos moderada (igual o superior al 50%) en comparación con el valor de referencia. Además, el efecto sobre el dolor y la micción urgente se evaluó mediante una escala de 5 puntos, en la que se definió como respondedor al paciente que experimentaba al menos 1 punto de mejoría con respecto al valor de referencia.

En el estudio de Mullholland et al. se observó que el 26% de los pacientes tratados con PPS mejoraron respecto al momento basal, frente a un 11% de los pacientes tratados con placebo (p = 0,03) cuantificando la respuesta global notificada por el paciente. En la evaluación efectuada por el paciente de la mejoría del dolor, en la micción urgente y en los parámetros urodinámicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El estudio de Parsons et al. mostró que el 31% de los pacientes tratados con PPS frente al 16 % de los pacientes tratados con placebo mejoraron (más que ligeramente) respecto al momento basal (p =0,01) (15). También se observaron

diferencias significativas en la mejoría global evaluada por el investigador, del dolor y la urgencia miccional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de las relaciones sexuales.

Agrupando los resultados de los 3 estudios anteriores (Parsons y Mulholland, Mulholland et al., y Parsons et al.), se observó un efecto superior de pentosano polisulfato comparado con placebo sobre el dolor (~ 44 vs 15 a 18%), la urgencia miccional (~ 50 vs ~ 20%) y la frecuencia urinaria (~ 60 vs 40%) pero no en el alivio de la nicturia.

El estudio de Sant et al. en 2003 (n=136, de los cuales existen datos de seguimiento de 96 pacientes) se diseñó como un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y diseño multifactorial, y evaluó los efectos del PPS y la hidroxizina. El 90% de los pacientes incluidos fueron mujeres (16).

Se asignó aleatoriamente a los pacientes a cuatro grupos de tratamiento y fueron tratados durante seis meses con 100 mg/3 veces al día de PPS y 50 mg de hidroxizina/día, ambos tratamientos activos o un placebo. La variable principal fue una evaluación de la respuesta global notificada por el propio paciente al cabo de 24 semanas de tratamiento, mediante una escala de 7 puntos valorándose la respuesta global en comparación con el valor de referencia como mucho peor, moderadamente peor, ligeramente peor, sin variaciones, ligeramente mejor, moderadamente mejor o mucho mejor. Se definió como respondedores al tratamiento a los participantes que notificaron cualquiera de las dos últimas categorías. Los criterios de valoración secundarios fueron el Índice de síntomas y problemas de cistitis intersticial de O'Leary-Sant, la Escala de síntomas de la Universidad Wisconsin, los síntomas de dolor/molestias y urgencia miccional notificados por el paciente y los resultados de un diario de micciones de 24 horas.

En este estudio, el efecto principal del tratamiento de PPS se evaluó mediante la combinación de datos de los brazos de placebo y de hidroxizina sola y la comparación con la combinación de los datos de los brazos de PPS solo y de PPS más hidroxizina. No se observaron diferencias significativas en la variable primaria entre los pacientes tratados con pentosano polisulfato sódico solo o combinado con hidroxizina (20 de 59; 34 %) en comparación con los pacientes a los que no se trató con PPS pero que sí podrían haber recibido hidroxizina (34% vs 18 %, p=0,064). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables secundarias.

El estudio de Nickel et al. en 2015 (n=645), se diseñó como un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, siendo el único estudio en el que se puede confirmar que se cumplieran las Normas de Buena Práctica Clínica. Aproximadamente un 90% de los pacientes incluidos fueron mujeres. La dosis estudiada fue de 100 mg de PPS tres veces al día o 300 mg de PPS una vez al día. La variable principal fue el análisis de respondedores basado en una reducción del 30% en la puntuación del Índice de síntomas y problemas de cistitis intersticial de O'Leary-Sant (ICSI) notificado por el paciente en la semana 24. Las variables secundarias incluyeron el análisis de respondedores basado en una reducción del 50% en la puntuación de ICSI notificado por el paciente, el análisis de respuesta basado en una reducción de 4 puntos en la puntuación total de ICSI, la intensidad media del dolor vesical (escala numérica de 11 puntos), el análisis de respuesta basado en una reducción del 50% en la puntuación de escala PORIS (para el dolor, la urgencia y la evaluación global), y el análisis del respondedor basado en la puntuación de la escala de evaluación de la respuesta global del paciente de 7 puntos (se consideró respondedor al paciente con una puntuación de 6 o 7, equivalentes a una moderada mejoría y a mucha mejoría) (12).

El análisis utilizando como tratamiento de datos perdidos la estrategia de la última observación realizada (LOCF, del inglés last observation carried forward) para aquellos pacientes que se retiraron antes de completar las 24 semanas, no cuantificó diferencias

estadísticamente significativas en la variable primaria en un análisis por Intención de Tratar (ITT) intermedio, y por futilidad finalizó prematuramente el estudio. Las tasas de respuesta en la semana 24 fueron 40,7%, 39,8% y 42,6% para el grupo placebo, PPS 100 mg tres veces al día y PPS 300 mg una vez al día, respectivamente. El porcentaje de respondedores fue similar para los pacientes en los 3 grupos de tratamiento. En un análisis post-hoc de subgrupos la tasa de respuesta del subgrupo de 94 pacientes con cistitis intersticial clasificada como 2X-3C mostró un beneficio mayor para placebo (50%) que para PPS 100 mg tres veces al día (30,3%) y 300 mg una vez al día (34,5%), aunque se debe tener en cuenta las importantes limitaciones metodológicas de este análisis, como la inclusión de pacientes que fueron tratados previamente con PPS o concomitantemente con otras terapias (12). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables secundarias.

La falta de eficacia también condujo a la interrupción de un porcentaje significativo de pacientes (7-56% dependiendo del estudio).

Un meta-análisis realizado por el titular de la autorización de comercialización incluyó los resultados de los 6 ensayos clínicos controlados con placebo definiendo como variable primaria la respuesta global, y como variables secundarias el dolor y la urgencia. Si no se disponía de esta información en los estudios individuales, se calculó posteriormente. El análisis principal primario se realizó sobre la población ITT junto con varios análisis de sensibilidad. Los resultados del metanálisis mostraron que PPS fue superior a placebo en la mejoría global, como se indica en la figura 1 al final de este informe. La diferencia de mejoría global entre el PPS y el tratamiento con placebo fue del 12,4% (IC del 95%: 6,4% a 18,3%) (p<0,001). A pesar de algún grado de desviación de los resultados de algunos estudios respecto a otros, no se detectó heterogeneidad (Q=4,019, p=0,547, I²=0). Cuando se realizó otro análisis principal co-primario con las tasas de respuesta basadas en los criterios de valoración primarios predefinidos en los estudios, la diferencia en las tasas de respuesta fue del 11,9% (p<0,001) (IC del 95%: 5,8% a 18%). Se detectó una heterogeneidad pequeña y no significativa entre los estudios (Q = 5,098, p = 0,404, I² = 1,92%).

Se realizó además un análisis de sensibilidad presentando los resultados del metanálisis de la evaluación de la respuesta global del paciente, del dolor y de la urgencia urinaria incluyendo los seis estudios por un lado (con diferencias en los resultados de la respuesta global del paciente que fue del 33% para PPS y del 20% para placebo, y sin diferencias en los resultados del dolor y de la urgencia urinaria). Al considerar sólo los cuatro estudios que utilizaron la misma estrategia de diagnóstico tradicional del NIDDK que se identifican con las categorías de ESSIC 2X-3C, la diferencia entre PPS y placebo en la mejoría global fue del 17% (95% IC 9,3% a 24,7%). Se observó diferencia también en el dolor. Cabe destacar que el estudio de Holm-Bentzen et al. fue eliminado del análisis por la utilización de una variable primaria distinta (17)

En el metanálisis primario realizado, en el que se incluyeron los 6 estudios realizados entre 1987-2005, la diferencia en la mejoría fue de un 12,4%. La estimación del beneficio clínico aumentó a un 17% en el análisis de sensibilidad al excluir los estudios de Holm-Bentzen y Nickel (ver tabla 1 al final de este informe).

Por último, se realizó otro metanálisis que tuvo en cuenta los resultados del análisis post-hoc del estudio de Nickel et al. en el subgrupo de pacientes con cistitis intersticial (2X a 3C) (12). En comparación con el análisis de sensibilidad que incluía sólo los cuatro estudios fundamentales, que incluyeron la población de pacientes con cistitis intersticial predefinida (2X a 3C) caracterizada por glomerulaciones o lesiones de Hunner, la diferencia de beneficios estimada en las tasas de éxito disminuyó de 17% a 13,3% siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,007).

Seguridad (2)

En el análisis de la población de seguridad se incluyeron más de 3.500 pacientes tratados con pentosano polisulfato de sodio en el conjunto de los estudios clínicos. En los 6 ensayos clínicos principales 561 pacientes fueron tratados con el medicamento, y 192 durante un período de al menos 6 meses (corresponde a 1.152 meses-paciente). La mayoría de los pacientes fueron expuestos a 300 mg de pentosano polisulfato de sodio al día (234 pacientes), y algunos a 400 mg al día (52 pacientes). Los efectos adversos fueron leves y ocurrieron con una frecuencia similar tanto en el grupo de PPS como en el de placebo. En general, los trastornos gastrointestinales (diarrea, dispepsia, y náuseas), las alteraciones capilares (alopecia) y la cefalea fueron las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con polisulfato de sodio.

En la literatura se han publicado casos anecdóticos de efectos adversos graves asociados con la utilización de pentosano polisulfato de sodio (un caso de hematoma epidural, un caso de hematoma cervical, un caso de hematomas sin especificar la ubicación). Se debe tener en cuenta que el PPS es un anticoagulante débil (con una estructura similar a la heparina) lo que podría haber favorecido estas situaciones. En la ficha técnica se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico en los pacientes que vayan a someterse a procedimientos invasivos o que presenten signos o síntomas de una coagulopatía subyacente u otro riesgo elevado de hemorragia, como los pacientes en tratamiento con heparina, anticoagulantes orales, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos. Se han descrito varios casos de aumentos de las enzimas hepáticas AST y ALT), y un caso de aumento de las concentraciones plasmáticas de creatinina, posiblemente relacionado con el medicamento, ya que éstas disminuyeron una vez suspendido el tratamiento.

En relación con los eventos adversos inmunológicos, se notificó un caso de trombosis del seno sagital cerebral, aunque no se observó ninguna indicación de formación de anticuerpos excepto una respuesta positiva modesta recibida en un ensayo ELISA para anticuerpos anti-heparina factor 4 plaquetario). En la ficha técnica del medicamento se describe la posibilidad de reacciones alérgicas dermatológicas.

En los estudios publicados, los acontecimientos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento de PPS en un porcentaje del 8 al 18%.

No se produjeron acontecimientos fatales en ningún caso. No se han realizado estudios específicos en poblaciones especiales (pacientes de edad avanzada, población pediátrica, embarazadas y mujeres en período de lactancia), pero se incluyeron pacientes de edad avanzada en los estudios. Tampoco se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

DISCUSIÓN

Elmiron® es el primer medicamento autorizado en Europa indicado para el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos. Se debe destacar que la autorización del medicamento se ha basado en la revisión bibliográfica de la literatura y la selección de ensayos clínicos publicados hace más de diez años, con estándares metodológicos anticuados, con inclusión de un número reducido de pacientes (entre 75 y 148), a excepción de uno de los ensayos clínicos publicado en 2015 que incluyó más de 350 pacientes (12). Los ensayos clínicos principales seleccionados presentan importantes problemas metodológicos que cuestionan su validez interna y por consiguiente los resultados. Sólo fue posible confirmar el seguimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica en uno de los ensayos clínicos (12). Dos ensayos clínicos no describieron adecuadamente el método de aleatorización (15,17). Tres ensayos clínicos no establecieron una hipótesis clara, ni realizaron una adecuada gestión para evitar sesgos

de selección (13-15). No se especificó cómo se realizó la determinación del tamaño de la muestra de los pacientes incluidos en 3 ensayos clínicos (13-15).

Aunque la mayoría de pacientes incluidos fueron mujeres caucásicas con una edad media alrededor de 40 años, la población fue heterogénea porque en los ensayos clínicos se utilizaron diferentes criterios de inclusión y diagnósticos. Las poblaciones seleccionadas fueron más homogéneas en los estudios de Parsons y Mulholland, Mulholland et al. Parsons et al. y Sant et al. porque mediante una evaluación retrospectiva de los criterios se comprobó que los criterios diagnósticos utilizados en estos 4 estudios se correspondían con las categorías diagnósticas ESSIC 2X a 3C(13-16). La población incluida en el estudio de Nickel et al. tenía síntomas más leves, algunos fueron tratados con medicación concomitante, y hubo una gran tasa de abandonos (12). En el estudio de Holm-Betzen et al. se utilizaron dos protocolos de estudio diferentes y, por tanto, se incluyeron dos grupos de población diferente en el mismo estudio (17).

Las variables evaluadas fueron los síntomas percibidos y notificados por los propios pacientes. Cabe destacar que ninguna variable clínica está actualmente estandarizada ni validada y por ello la evaluación global del paciente medida en índice de síntomas del síndrome de dolor vesical se considera como una medida de resultado relevante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe una alta fluctuación y subjetividad en los síntomas referidos por los pacientes, que están sujetos a sesgos, y teniendo en cuenta que esta enfermedad existe un alto efecto placebo. El beneficio estadísticamente significativo de PPS frente a placebo en la evaluación de la respuesta global referida por el paciente se observó en 3 de los estudios principales presentados que usaron la estrategia de diagnóstico tradicional (categorías diagnósticas ESSIC 2X a 3C) (14,15,17).

En general, en estos 3 estudios también se observó un efecto estadísticamente significativo del fármaco frente a placebo respecto al dolor, la urgencia miccional y la frecuencia urinaria pero no en el alivio de la nicturia. En los otros 3 estudios el beneficio no fue estadísticamente significativo (12,18), ni clínicamente relevante (17). Debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios de Holm-Betzen et al. y de Nickel et al. el CHMP decidió tener en cuenta principalmente los resultados de los otros estudios con una población más homogénea. Sin embargo, en el estudio más reciente, de mejor calidad metodológica, y que incluyó un mayor número de pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas (12). El análisis combinado de los 4 estudios que incluyeron pacientes con las categorías diagnósticas ESSIC 2X a 3C mostró que el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento con PPS fue aproximadamente dos veces mayor que los índices de respuesta en los pacientes tratados con placebo (2). Además, hay que señalar que la falta de eficacia también condujo a la interrupción del tratamiento en un porcentaje significativo de pacientes (7-56% dependiendo del estudio). Por este motivo en la ficha técnica del medicamento se indica que la respuesta al tratamiento debe ser reevaluada cada 6 meses, y en el caso de que no se observe una mejoría se debe interrumpir su administración. Cabe también destacar la baja biodisponibilidad sistémica del medicamento administración oral (inferior al 1 %) de PPS así como la ausencia de un mecanismo de acción confirmado.

El perfil de seguridad de PPS en general es aceptable. Los eventos adversos fueron leves y se resolvieron sin intervención. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron diarrea, dolor de cabeza, náusea, erupción cutánea, alopecia y sangrado rectal. Sin embargo, cabe destacar que la duración de los estudios fue corta (de 3 meses a 6 meses) y no permite establecer la seguridad a largo plazo.

PPS es un anticoagulante débil y por ello se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia, no debiéndose utilizar en aquellos pacientes

que presenten una hemorragia activa. Se debe evaluar la presencia de episodios hemorrágicos en los pacientes que vayan a someterse a procedimientos invasivos o que presenten signos/síntomas de una coagulopatía subyacente u otro riesgo elevado de hemorragia debido al tratamiento con otros medicamentos que afecten a la coagulación, como anticoagulantes orales, derivados de la heparina, trombolíticos o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico, o antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina deben ser vigilados cuidadosamente cuando reciban tratamiento con pentosano polisulfato sódico. El sangrado rectal observado se atribuye a la actividad anticoagulante y a las propiedades irritantes a nivel local de pentosano polisulfato sódico.

El tratamiento del síndrome de vejiga dolorosa es multidimensional y a menudo incluye terapias farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a la reducción de los síntomas. Inicialmente, las opciones de manejo del paciente incluyen pautas higiénico-dietéticas, entrenamiento de la vejiga y fisioterapia del piso pélvico. Las terapias farmacológicas de administración por vía oral incluyen medicamentos con indicación no expresamente autorizada como antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina); antihistamínicos (por ejemplo, hidroxizina); antiespasmódicos; antiinflamatorios no esteroideos; y gabapentina (19). También se han utilizado instilaciones vesicales de soluciones que contienen dimetilsulfóxido (DMSO, Rimso-®), heparina, lidocaína, triamcinolona o bacilo Calmette-Guérin (BCG) para el alivio sintomático (20).

Actualmente sólo PPS está autorizado para el tratamiento del SVD. Aunque actualmente no existen otros medicamentos comercializados que tengan la indicación autorizada en nuestro país, se utilizan medicamentos fuera de indicación como amitriptilina o hidroxizina que producen sedación, y soluciones para instilación vesical catalogadas como productos sanitarios. Las evaluaciones comparativas con otros tratamientos, utilizados fuera de indicación son muy limitadas.

Frente a hidroxizina, en el estudio de Sant et al. no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de eficacia ni de acontecimientos adversos vs pentosano polisulfato a las 24 semanas (16). No obstante, hay que tener en cuenta que hidroxizina causa sedación y mareos, aunque la sedación en ocasiones se puede utilizar de manera favorable en el manejo de los síntomas de estos pacientes.

Siaranen et al. compararon ciclosporina frente a pentosano polisulfato en un ensayo clínico abierto que utilizó los criterios diagnósticos NIDDK como criterios de inclusión de los pacientes (n=64; edad media 58 años; 83% mujeres). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 a 1,5 mg / kg de ciclosporina dos veces al día o 100 mg de pentosano polisulfato de sodio 3 veces al día durante un período de 6 meses. La variable primaria fue la frecuencia de micción diaria, y las variables secundarias fueron el volumen máximo de capacidad de la vejiga, el volumen medio de vaciado de la vejiga, el número de episodios de nicturia, los índices de síntomas y síntomas de O'Leary-Sant, la escala analógica visual para el dolor y la evaluación subjetiva de la respuesta global. Ciclosporina fue superior a pentosano polisulfato de sodio en todos los parámetros medidos a los 6 meses. La frecuencia de micción en 24 horas se redujo significativamente en el brazo ciclosporina en comparación con el PPS (-6,7 +/- 4,7 vs -2,0 +/- 5,1 veces). La tasa de respuesta clínica (de acuerdo con la evaluación de la respuesta global) fue de 75% para ciclosporina en comparación con 19% para PPS (p <0,001). Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes y graves con ciclosporina (94% y 9%) que con pentosano polisulfato (56% y 3%) (21). Sin embargo, aunque ciclosporina sea eficaz no parece ser una opción razonable de tratamiento por motivos de seguridad debido a sus efectos adversos y, por tanto, se debería reservar a las últimas líneas de tratamiento.

En España se ha utilizado como medicamento extranjero el dimetilsulfóxido para instilación vesical (Rimso-®), con pautas de tratamiento variables, como una instilación cada semana o cada quince días hasta que desaparezcan los síntomas y posteriormente administraciones más espaciadas (22,23). El mecanismo de acción continúa siendo desconocido y a veces se ha asociado con exacerbaciones a corto plazo de los síntomas, requiriendo múltiples visitas para realizar el cateterismo vesical (24). En ocasiones se asocia con la terapia de hidrodilatación vesical previa a la administración de dimetilsulfóxido.

En relación a los productos sanitarios autorizados en España para esta indicación, existe el condroitín sulfato sódico al 2% (Uracyst®)(25). Se han postulado varios mecanismos de acción, aunque podría tratarse de un efecto en la reparación del defecto en la capa de glicosaminoglicanos de la vejiga(4,26). La evidencia sobre la eficacia del sulfato de condroitín para el tratamiento de esta enfermedad es muy limitada, ya que los estudios publicados son abiertos y no controlados. También está comercializada la solución estéril de ácido hialurónico para irrigación vesical (Cystit®)(27). Por otro lado, recientemente se ha aprobado otro producto sanitario que es una combinación de ácido hialurónico de bajo peso molecular al 1,6% en combinación con condroitín sulfato al 2% (Ialuri®)(28).

Las conclusiones de una revisión sistemática publicada en el año 2016 indican que la instilación vesical de ácido hialurónico sola o asociada a condroitín sulfato mejora los síntomas de dolor y calidad de vida en esta enfermedad(29). Además, una revisión bibliográfica publicada en el año 2013 comparó los diferentes tratamientos para el síndrome de dolor vesical utilizando la escala analógica visual (VAS) y la tasa de respuesta clínica. Los tratamientos revisados fueron placebo, ácido hialurónico de alto peso molecular al 0,8% (Cystistat®), condroitín sulfato sódico al 2% (Uracyst®) y una combinación de ácido hialurónico de bajo peso molecular al 1,6% más condroitín sulfato al 2% (Ialuri®), entre 6 y 12 instilaciones (26). Todos los tratamientos disminuyeron la puntuación media del dolor y aumentaron la tasa de respuesta postratamiento. El NNT para los tratamientos osciló entre 1,6 y 4,1. La comparación post-hoc de las tasas de respuesta mostraba que Cystistat® 12 instilaciones (OR: 18,8; IC 95%: 6,4-57,2; p = 0,001) o 10 instilaciones (OR: 19,2; IC 95%: 5,3-75,3; p = 0,001) eran las pautas de tratamiento más efectivas. En ambos casos el Número de Pacientes a Tratar (NNT) fue 1,6.

La hidrotensión vesical ha sido evaluada en algunos estudios observacionales, cuantificando mejoras variables entre el 40-80% de los pacientes(30,31) pero algunos pacientes han notificado un empeoramiento en menos de 6 meses después de la intervención(32,33). Cabe destacar que la técnica de hidrotensión vesical no está estandarizada y que se realiza bajo anestesia aproximadamente con duraciones de diez minutos con agua bajo presión. Esta estrategia tiene el riesgo de utilizar mayores presiones y de ruptura de la vejiga(34). Se debe tener en cuenta que la cistoscopia incluyendo hidrodilatación es necesaria para mostrar todas las glomerulaciones/lesiones de Hunner. Por tanto, es muy probable que los pacientes en algún momento deban pasar por este procedimiento a menos que no se espere un beneficio terapéutico de la estrategia invasiva según el tipo de paciente atendido.

CONCLUSIÓN

Pentosano polisulfato de sodio es el primer medicamento autorizado para el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos.

La autorización se ha fundamentado en una solicitud justificada a través de una revisión bibliográfica que presenta importantes problemas metodológicos y que limita la validez interna y la interpretación de los resultados. El estudio que incluyó el mayor número de pacientes con los criterios diagnósticos más recientes no

mostró diferencias significativas en términos de eficacia respecto a placebo. Un metanálisis de los estudios publicados en pacientes con síndrome de dolor vesical con una clasificación ESSIC 2X a 3C muestra una modesta reducción de los síntomas clínicos notificados por el paciente respecto a placebo reduciendo muy discretamente el dolor, la urgencia, y la frecuencia urinaria en pacientes con síndrome de dolor vesical, aunque éste presenta posibles sesgos.

En cuanto a la seguridad, los acontecimientos adversos de PPS fueron mayoritariamente locales, transitorios y de una intensidad leve-moderada y en general no produjeron el abandono del tratamiento, si bien hay que tener en cuenta que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

En general, la eficacia de las opciones de tratamiento de esta enfermedad, incluida la de PPS y las estrategias invasivas, es limitada y no exenta de incertidumbre. PPS mostró una menor eficacia frente a otras alternativas terapéuticas por vía oral como ciclosporina y similar a hidroxizina, pero cabe destacar que ninguno de los dos tienen autorizada esta indicación y deben tenerse en cuenta los diferentes perfiles de seguridad de cada uno de los medicamentos. No se ha comparado frente a antidepresivos con efecto analgésico como amitriptilina. Además, se desconoce la eficacia relativa de PPS frente a otras estrategias terapéuticas no invasivas (como las medidas higiénico-dietéticas, técnicas de fisioterapia y de manejo del dolor) o invasivas.

Debido a su administración oral y perfil de seguridad, pentosano polisulfato de sodio podría suponer una opción como tratamiento sintomático antes que las estrategias invasivas (hidrodistensión vesical y estrategias asociadas como neuromodulación sacra, cirugía de denervación, aumento de la vejiga, cistoplastia o derivación urinaria mediante cistectomía). Sin embargo, las incertidumbres relativas a la absorción del medicamento y su biodisponibilidad en el lugar de acción, junto con su desconocido mecanismo de acción y su incertidumbre en términos de eficacia, hace dudar de si este medicamento presenta algún valor terapéutico.

Cabe destacar que la limitada evidencia de beneficio requiere la reevaluación del tratamiento con PPS cada 6 meses. En caso de que no haya mejoría al cabo de los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, se debe interrumpir la administración.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para ELMIRON® (pentosano polisulfato de sodio) para el tratamiento del síndrome de dolor vesical caracterizado por glomerulaciones o lesiones de Hunner en adultos con dolor moderado o intenso, urgencia y frecuencia miccional.

REFERENCIAS

1. Gonsior A, Neuhaus J, Horn LC, Bschleipfer T, Stolzenburg JU. Interstitial cystitis : Diagnosis and pharmacological and surgical therapy. Urology A 2017 Jun;56(6):811-827.
2. European Public Assessment Report Elmiron®. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004246/WC500229392.pdf
3. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In: European Association of Urology Guidelines 2015 edition.
4. Tornero JI, Olarte H, Escudero F, Gomez G. Long-term experience with sodium chondroitin sulfate in patients with painful bladder syndrome. Actas Urol Esp 2013 Sep;37(8):523-526.
5. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol 2008 Jan;53(1):60-67.
6. Chennamsetty A, Khouradaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. Urology 2015 Jan;85(1):74-78.
7. Wein AJ. Re: Electrosurgical Management of Hunner Ulcers in a Referral Center's Interstitial Cystitis Population. J Urol 2015 Sep;194(3):728.
8. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol 2015 May;193(5):1545-1553.
9. Interstitial cystitis: oral pentosan polysulfate sodium. Evidence summary NICE. Published: 21 April 2015 .Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom43/chapter/Key-points-from-the-evidence>
10. Kuo HC. Repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections are effective in treatment of refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Clin Pract 2013 May;67(5):427-434.
11. Ficha técnica de Elmiron®. 2017; Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004246/smops/Positive/human_smop_001107.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
12. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol 2015 Mar;193(3):857-862.
13. Parsons, C. L. and S. G. Mulholland. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosan polysulfate The Journal of urology 1987. 138(3): 513-516.
14. Mulholland, S. G., P. Hanno, C. L. Parsons, G. R. Sant and D. R. Staskin (1990). Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study Urology 35(6): 552-558 .
15. Parsons, C. L., G. Benson, S. J. Childs, P. Hanno, G. R. Sant and G. Webster (1993). A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan polysulfate. The Journal of urology 1993; 150(3): 845-8.
16. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol 2003 Sep;170(3):810-815.



17. Holm-Bentzen, M., F. Jacobsen, B. Nerstrøm, G. Lose, J. K. Kristensen, R. H. Pedersen, T.
A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful. *The Journal of urology* 138(3): 503-507 1987.
18. Sant, G. R., K. J. Probert, P. M. Hanno, D. Burks, D. Culkin, A. C. Diokno, C. Hardy, J. R. Landis, R. Mayer, R. Madigan, E. M. Messing, K. Peters, T. C. Theoharides, J. Warren, A. J. Wein, W. Steers, J. W. Kusek, L. M. Nyberg and G. Interstitial Cystitis Clinical Trials. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *The Journal of urology* 170(3): 810-815 2003.
19. Chondroitin Sulfate for Interstitial Cystitis. Canadian Agency for drugs and technologies inhealth. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/431_uracyst_cetap_e.pdf
20. Rood JM, Engels MJ, Ciarkowski SL, Wagenknecht LD, Dickinson CJ, Stevenson JG. Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: a patient safety concern. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2014 Jul-Aug;54(4):383-389.
21. Sairanen J, Tammela TL, Leppilähti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2235-2238.
22. Guía Farmacoterapéutica. Gerencia de Área de Salud de Badajoz. Available at: http://areasaludbadajoz.com/index.php/component/fabrik/list/3?Itemid=&resetfilters=0&clearordering=0&clearfilters=0&groupby=farmacia_fotosensible.
23. Guía Farmacoterapéutica Hospital de Sagunt. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Available at: <http://www.dep4.san.gva.es/contenidos/urg/reserv/archivos/enlaces/GFT%202013.pdf>.
24. Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *NeuroUrol Urodyn* 2017 Feb 21.
25. Información de Uracyst publicada por el titular (laboratorios Inibsa). Available at: <http://inibsaahospital.com/es/productos/uracyst/>.
26. Arance I, Ramon de Fata F, Angulo JC, Gonzalez-Enguita C, Errando C, Cozar JM, et al. Available evidence about efficacy of different restoring agents of glycosaminoglycans for intravesical use in interstitial cystitis. *Actas Urol Esp* 2013 Feb;37(2):92-99.
27. Información publicada para Cystistat[®] de Laboratorios Eurolab. Available at: <http://laboratorioeurolab.com/productos-eurolab/urologia/cystistat/>.
28. Información de Gebro Pharma de Ialuril[®]. Available at: <http://www.pmfarma.es/noticias/14036-gebro-pharma-lanza-ialuril-para-las-enfermedades-cronicas-de-la-vejiga.html>.
29. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(4):1618-1625.
30. Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003 Sep;10(9):463-8; discussion 469.
31. Lee SW, Kim WB, Lee KW, Kim JM, Kim YH, Lee B, et al. Transurethral Resection Alone Vs Resection Combined With Therapeutic Hydrodistention as Treatment for Ulcerative Interstitial Cystitis: Initial Experience With Propensity Score Matching Studies. *Urology* 2017 Jan;99:62-68.
32. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in Urine Markers and Symptoms After Bladder Distention for Interstitial Cystitis. *J Urol* 2007 Feb;177(2):556-560.
33. Herrmann E, van Ophoven A. Re: Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial: E. L. Davis, S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. R. Regan *J Urol* 2008; 179: 177-185. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2718-2719.
34. Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002 Jan;41(1):79-84.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Urología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Asociación Ciudadana de afectados Cistitis Intersticial, Síndrome de Dolor Vesical, la Federación Española de Enfermedades Raras y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Figura 1. Metanálisis primario de la evaluación de la respuesta global.

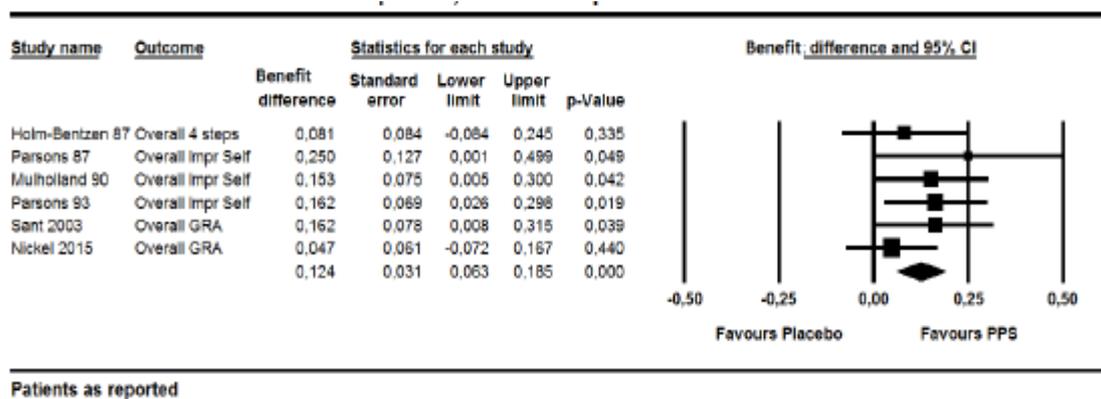


Tabla 1. Resultados metanálisis comparando los resultados de seis y cuatro estudios

| | Resultados meta-análisis | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Seis estudios (pivotales) | | Cuatro estudios (ESSIC: 2X a 3C) | |
| | PPS | Placebo | PPS | Placebo |
| Evaluación global (95% CI) | 33,0% (28,6% a 37,7%) | 19,3% (13,9% a 26,3%) | 33,0% (27,1% a 39,4%) | 15,8% (11,6% - 21,2%) |
| Dolor (95% CI) | 36,7% (31,4% a 42,3%) | 21,4% (11,6% a 36,2%) | 32,7% (26,0% a 40,3%) | 14,2% (9,6% - 20,6%) |
| Urgencia (95% CI) | 31,3% (23,0% a 41,0%) | 18,4% (8,6% a 35,3%) | 27,4% (21,1% a 34,8%) | 14,2% (9,6% - 20,6%) |