

## **Rekomendacja nr 7/2016**

**z dnia 2 lutego 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30  
tabl. oraz Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki  
powlekane, 30 tabl., we wskazaniu: zespół pęcherza  
nadreaktywnego**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553
- Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584

z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół pęcherza nadreaktywnego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 75.2, pod warunkiem uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoeconomicznych, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych solifenacyny w zespole pęcherza nadreaktywnego bez konieczności potwierdzenia nadczynności wypieracza w badaniu urodynamicznym.

Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej dla solifenacyny vs placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę w jakości życia mierzonej kwestionariuszem OAB-q dla niemal wszystkich domen oraz jego całkowitego wyniku. Ponadto wykazano przewagę solifenacyny (SOL) nad placebo (PLC) w odniesieniu do objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego (w tym parć naglących, czy epizodów nietrzymania moczu).

Analiza bezpieczeństwa dla porównania SOL vs PLC wskazuje na większą częstość występowania w grupie SOL zdarzeń niepożądanych ogółem, bądź specyficznych dla leków antymuskarynowych (tj. zaparcia, suchość w ustach). Do tego aspektu odnoszą się także wytyczne kliniczne, które wskazują, że nie powinno przerywać się skutecznej terapii lekami antymuskarynowymi z powodu występowania ww. działań niepożądanych (w pierwszej kolejności powinno podjąć się próbę ich leczenia).

Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest efektywna kosztowo, aczkolwiek jej wyniki ogranicza przede wszystkim brak jasności co do uwzględnienia populacji z negatywnym wynikiem badania urodynamicznego, a także częściowo fakt nieuwzględnienia w obliczeniach działań niepożądanych solifenacyny oraz.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na zmniejszenie obciążenia budżetu, jednak są ograniczone sposobem oszacowania populacji, gdyż nie uwzględniają przejęcia przez SOL udziałów tolterodyny. Pacjenci mogą przejść z terapii tolterodyną na solifenacynę z uwagi na łatwiejszy dostęp do refundowanego leczenia (brak konieczności potwierdzenia w badaniu urodynamicznym nadczynności wypieracza).

W opinii Prezesa Agencji wymagane jest uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka w postaci mechanizmu zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553 – cena zbytu netto: [REDACTED]
- Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584 – cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół pęcherza nadreaktywnego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 75.2 - Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. overactive bladder syndrome, OAB) – zespół chorobowy, na który składa się parcie naglące, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć częstomocz, nokturia i nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym.

Zgodnie ze standardami przyjętymi przez większość towarzystw naukowych, do rozpoznania OAB wystarczy zgłoszenie lekarzowi przez pacjenta/pacjentkę dokuczliwych parć naglących oraz częstomoczu (z nietrzymaniem moczu lub bez), z równoczesnym stwierdzeniem braku miejscowej patologii, która mogłaby tłumaczyć powyższe objawy.

Przebieg naturalny OAB jest dynamiczny i zmienny w czasie. Wahania nasilenia objawów występują u około 50% chorych, jednak nie obserwuje się u nich wyraźnej poprawy/pogorszenia w dłuższych okresach obserwacji. Całkowity współczynnik remisji wynosi 20-35%. W trakcie choroby dochodzi do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów. Chorzy są bardziej podatni na depresję, problemy na tle seksualnym, trudności z utrzymaniem pracy i bezrobocie. Objawy choroby wpływają na zmianę stylu życia – pacjenci zmniejszają ilość przyjmowanych płynów, nie oddalają się od miejsca zamieszkania i starają się przebywać w pobliżu toalet.

Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Leczenie farmakologiczne zaburzeń dolnych dróg moczowych obejmuje podanie leków antymuskarynowych, leków oddziałujących na kanały błonowe, leków o działaniu mieszanym, antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych, toksynę botulinową, hormonów i innych leków.

Ze względu na aktualne ograniczenia refundacyjne dot. tolterodyny – TOL (lek o tym samym mechanizmie działania co SOL) dot. możliwości jej finansowania ze środków publicznych jedynie po potwierdzeniu OAB w badaniu urodynamicznym, we wnioskowanej populacji jako komparator przyjęto brak leczenia farmakologicznego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancją czynną preparatu Vesicare jest solifenacyna. Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Wskazania zarejestrowane dla leku Vesicare obejmują: leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Przedmiotowy wniosek refundacyjny pomimo ogólnego brzmienia wskazania refundacyjnego wskazującego, iż dotyczy on wszystkich chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego, zdaniem wnioskodawcy odnosi się wyłącznie do subpopulacji obejmującej: pacjentów, u których nie przeprowadzono badania urodynamicznego (DO(?)) oraz pacjentów, u których przeprowadzono badanie urodynamiczne, lecz nie stwierdzono w nim nadczynności mięśnia wypieracza (DO(-)). Wnioskowana technologia lekowa jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w ramach wskazania: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym (DO(+)) i wnioskodawca nie wnioskuje o zakończenie refundacji na obecnie istniejących warunkach.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocena skuteczności solifenacyny (SOL) została przeprowadzona w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego (placebo, PLC). Do analizy włączono:

- 2 przeglądy systematyczne Buser 2012 (liczba włączonych do przeglądu publikacji wynosiła 90, w tym 10 oceniających solifenacynę i 8 porównujących SOL vs. PLC) i Luo 2012 (Do przeglądu włączono 13 publikacji, w tym porównujących SOL vs PLC włączono 6 badań RCT). Przeglądy spełniają 5 kryteriów spośród kryteriów Cook'a.

- 3 pierwotne badania RCT: VIBRANT, VENUS, Yamaguchi 2007. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła od 751 do 1149, zaś okres obserwacji wynosił 12 tyg. Badania zostały ocenione na 3 i 5/5 punktów w skali Jadad.

### Skuteczność

We włączonych publikacjach raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo dla punktów końcowych obejmujących:

- Ocenę jakości życia (badania VIBRANT, VENUS,) oceniana na podstawie kwestionariusza dot. nadreaktywności pęcherza (ang. Overactive Bladder questionnaire, OAB-q) - szczegółowe wyniki dotyczyły:
  - Zmiany całkowitego wyniku oceny (MD = 8,6 (-8,0); MD= 5,4)
  - Radzenie sobie (MD = 9,9 (-9,4); MD= 5,5)
  - Obaw (MD=9,9 (-9,8); MD=8,1)
  - Snu (MD=9,2 (-7,3); MD=5,4)
  - Życia społecznego (MD=4,3 (-4,3))
- Zmniejszenie liczby mikcji na dobę (Luo 2012 – ogółem, Buser 2012 - w dawce 5 mg i 10 mg) (odpowiednio: MD=-1,07 (-1,39; -0,76); MD=-0,85 (-1,20; -0,51); MD=-1,10 (-1,32; -0,87)),
- Zmniejszenie objawów nietrzymania moczu (Luo 2012 – ogółem, Buser 2012 - w dawce 5 mg i 10 mg) (odpowiednio: MD=-0,51 (-0,76; -0,26); MD=-0,67 (-0,98; -0,36); MD=-0,70 (-0,90; -0,51)),
- Zmniejszenie odczucia naglącego parcia na mocz (Luo 2012 – ogółem, Buser 2012 - w dawce 5 mg i 10 mg) (odpowiednio: MD= -1,08 (-1,31; -0,85); MD=-1,11 (-1,41; -0,81); MD=-1,28 (-1,49; -1,07)),
- Zmniejszenie nietrzymania moczu z parcia naglącego (Luo 2012 – ogółem, Buser 2012 – w dawce 5 mg i 10 mg) (odpowiednio: MD=-0,54 (-0,88; -0,20); MD=-0,65 (-0,96; -0,34); MD=-0,78 (-1,01; -0,56)),
- Zmniejszenie liczby mikcji nocnych (Luo 2012 – ogółem, Buser 2012 - w dawce 10 mg) (odpowiednio: MD=-0,14 (-0,25; -0,04); MD=-0,17 (-0,25; -0,08)).

### Dodatkowa analiza skuteczności

Wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego badania Tanaka 2010 (okres obserwacji 12 tyg.), w którym wykonano porównanie skuteczności stosowania SOL zarówno w podgrupie pacjentów DO(-) [N=19], jak i DO(+) [N=33]. Porównano w nim wyniki dot. objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego uzyskiwane u tych chorych przed oraz po 12 tyg. leczenia SOL. Wyniki uzyskane wg kwestionariusza OABSS (skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego (Overactive Bladder Symptom Score)) wskazały na istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami uzyskiwanymi na początku oraz pod koniec badania niezależnie od potwierdzenia aktywności mięśnia wypieracza w badaniu urodynamicznym.

### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej została oparta o wyniki 2 włączonych przeglądów systematycznych (Luo 2012, Buser 2012). W pierwszym z nich uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla punktów końcowych:

- widzenie niewyraźne: OR=2,15 (95% CI: 1,36; 3,41),
- suchość w ustach: OR=5,57 (95% CI: 4,24; 7,32),
- zaparcia: OR=2,87 (95% CI: 2,10; 3,92).

Przedstawione wyniki dotyczyły SOL ogółem bez podziału na dawki. Autorzy przeglądu nie raportowali wyników dla innych punktów końcowych, a także nie odnieśli się do analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem dla technologii wnioskowanej vs PLC. Podano jedynie, że dla porównania bezpieczeństwa obu dawek SOL uzyskano 6,65% zdarzeń niepożądanych dla SOL 5 mg oraz 6,27% dla ramienia SOL 10 mg.

W opracowaniu Buser 2012 analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem uzyskując istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla obu dawek leku wskazujące na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu technologii wnioskowanej [dla SOL 5 mg: MD=0,50 (95% CI: 0,19; 0,85); dla SOL 10mg: MD=1,32 (95% CI: 0,99; 1,70)].

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie badań Tsai 2013, Yenilmez 2009, Choe 2007, Tong 2005, Ku 2004 oraz Yip 2004 do zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem urodynamicznym należały (w nawiasach podano odsetki pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie oraz badanie, z którego pochodzi wynik):

- zakażenie dróg moczowych (19,5% - Tsai 2013),
- bakteriomocz (od 3,4% w badaniu Ku 2004 do 8,8% w Yenilmez 2009), w tym objawowy (od 0,5% w badaniu Tong 2005 do 1,8% w Choe 2007),
- krwiomocz (24%, z czego 2,9% o ciężkim nasileniu - Yenilmez 2009),
- dyzuria (37,7% z czego 2,5% o ciężkim nasileniu - Yenilmez 2009),
- ropomocz (29,4% - Yenilmez 2009),
- gorączka (2,5% z leukocytonurią - Yenilmez 2009),
- ból (27% - Yenilmez 2009),
- zastój moczu (5% o ostrym nasileniu - Yenilmez 2009),
- hospitalizacja (5,4% - Yenilmez 2009).

Wnioskodawca odnalazł także dokument FDA z 2015 r., w którym zamieszczono następujące informacje:

- obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne - wśród chorych stosujących solifenacynę zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy, warg, języka i/lub krtani. W części przypadków obrzęk występował po pierwszej dawce leku. Reakcje anafilaktyczne u chorych leczonych solifenacyną zgłaszano rzadko;
- zatrzymanie moczu – SOL należy stosować z ostrożnością u chorych z istotną klinicznie niedrożnością odpływu pęcherza moczowego;
- zaburzenia żołądka i jelit - należy zachować ostrożność stosując SOL u chorych, u których występuje zwolniona perystaltyka przewodu pokarmowego;
- wpływ na ośrodkowy układ nerwowy – SOL może powodować senność, dlatego do czasu poznania wpływu SOL na chorego nie powinien on obsługiwać ciężkiego sprzętu lub prowadzić samochodu;
- jaskra z wąskim kątem przesączania - należy zachować ostrożność stosując SOL u chorych na jaskrę z wąskim kątem przesączania;
- wrodzone lub nabyte wydłużenie odcinka QT - należy wziąć pod uwagę wpływ SOL na długość odcinka QT, przepisując SOL u chorych z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie oraz u chorych stosujących inne leki wydłużające odcinek QT

## Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W wyniku zastosowanych kryteriów wyszukiwania w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań, które dotyczyłyby porównania SOL vs PLC w populacji DO(-), a więc w subpopulacji chorych, u których wykonano badanie urodynamiczne, ale nie potwierdzono u nich nadczynności mięśnia wypieracza. Ponadto w ramach weryfikacji przedłożonej analizy klinicznej również nie zidentyfikowano badań, które umożliwiłyby wykonanie powyższego porównania (SOL vs PLC) w populacji DO(-). Powyższe niewątpliwie stanowi ograniczenie dostępnych dla SOL dowodów. Można domniemywać, iż w zakresie populacji pacjentów z nieznanym wynikiem badania urodynamicznego (DO(?)), może znajdować się również subpopulacja chorych, u których nadczynność wypieracza nie została potwierdzona (DO(-)). Oznacza to, iż pomimo braku możliwości przeprowadzenia AKL dla porównania SOL vs PLC wyłącznie w subpopulacji pacjentów DO(-), tacy chorzy są również uwzględnieni w wynikach badań włączonych dla populacji DO(?), a więc tych włączonych do III etapu przeglądu wnioskodawcy.
- Analiza bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii została wykonana w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych i dotyczyła jedynie analizy częstości zdarzeń niepożądanych ogółem – w przypadku jednego z opracowań oraz oceny częstości występowania trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (suchość w ustach, zaparcia, widzenie niewyraźne) – w przypadku drugiego. Wąski zakres przeprowadzonej analizy może nie odzwierciedlać rzeczywistego profilu bezpieczeństwa i budzi wątpliwości.
- Wnioskodawca przedstawił jedynie jakościową syntezę wyników. W ramach tejże syntezy przedstawił wyniki dwóch opublikowanych metaanaliz (Luo 2012 i Buser 2012) nie przedstawiając wyników pierwotnych pochodzących z poszczególnych badań włączonych do tychże opracowań wtórnych. W konsekwencji przyjęcia powyższego podejścia, w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono oceny oraz szczegółowej charakterystyki wszystkich badań, które zostały włączone do ww. opracowań wtórnych. W ramach oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do przeglądu, wnioskodawca ograniczył się jedynie do zestawienia ocenianych punktów końcowych, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz krótkich charakterystyk populacji, dla poszczególnych badań. Należy zauważyć, iż nie przeprowadzono szerokiej analizy ewentualnych różnic w metodyce badań i nie określono czy wpływają one na wyniki, co stanowi istotne ograniczenie przedłożonej analizy klinicznej. Wyjątek stanowiła ocena jakości życia wykonana w oparciu o wyniki badań pierwotnych, dla której przedstawiono wyniki jedynie badań pierwotnych.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu Yamaguchi 2007 chorzy zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej SOL w dawce 5 lub 10 mg, przy czym nie była możliwa modyfikacja przypisanej dawki. W związku z powyższym chorzy ci nie otrzymywali terapii zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, która wskazuje, że terapię rozpoczyna się od dawki 5 mg, a następnie w razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg.
- We włączonych badaniach okres obserwacji wynosił 12 tyg., natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego terapię SOL stosowana będzie przez 6 do 10 mies., a więc co najmniej dwa razy dłużej niżeli miało to miejsce w badaniach klinicznych. W związku z powyższym utrudnione jest wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej. Wskazać przy tym należy, że w ramach opisu analizy ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto założenia, wskazujące że po 5 latach od rozpoczęcia terapii SOL żaden z pacjentów nie będzie kontynuował leczenia. Wobec tego można przypuszczać, że leczenie w dłuższym horyzoncie czasowym może nie przynosić tak dobrych efektów.

- Wyniki dot. oceny jakości życia wykonanej na podstawie badania Yamaguchi 2007 przy zastosowaniu skali KHQ (ang. the King's Health Questionnaire, KHQ) zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w powyższej publikacji, co wpływa na niepewność oszacowań (z ww. względu wyniki te nie zostały przedstawione w niniejszej rekomendacji);
- Wyniki uzyskane w badaniu Luo 2012 dla porównania skuteczności SOL vs PLC dla punktów końcowych *nieutrzymanie moczu* oraz *liczba mikcji na dobę*, charakteryzowały się dużą heterogenicznością (odpowiednio  $I^2=52\%$  i  $57\%$ ), jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie. W badaniu tym skuteczność technologii wnioskowanej oceniano dla obu dawek łącznie.
- Dodatkowo, z uwagi na zniesienie obowiązku wykonania badania urodynamicznego do otrzymania refundowanej solifenacyny, lek ten może przejmować udziały Tolterodyny (refundowanej aktualnie w populacji DO(+), w innych przypadkach nabywanej przez pacjentów pełnopłatnie) z uwagi na łatwiejszy dostęp do leczenia. W związku z tym pożądane byłoby porównanie skuteczności SOL z tolterodyną.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności stosowania Vesicare w ramach programu lekowego przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności dla:

- terapii SOL bez konieczności uprzedniego wykonania badania urodynamicznego, potwierdzającego OAB vs brak leczenia aktywnego (PLC) bez przeprowadzania badania urodynamicznego – komparator przyjęty w analizach podstawowych.
- terapii SOL bez konieczności uprzedniego wykonania badania urodynamicznego, potwierdzającego OAB vs terapia SOL stosowana po wcześniejszym potwierdzeniu nadczynności mięśnia wypieracza badaniem urodynamicznym (SOL OAB DO+) – odstąpiono od prezentowania wyników w niniejszej rekomendacji z uwagi na fakt, że przedmiotem porównania jest ta sama substancja czynna, a różnica w kosztach wynika głównie z faktu wykonania badania urodynamicznego.

Analizy przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono kategorie kosztowe: koszt leków antycholinergicznym (SOL, TOL stosowana po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii SOL), koszt badania urodynamicznego, koszt leczenia powikłań po badaniu urodynamicznym, koszt zużycia środków absorpcyjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SOL w miejsce PLC jest droższe i skuteczniejsze. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania SOL vs PLC wyniósł 6 309,31 zł przy uwzględnieniu RSS oraz 6 981,28 zł bez uwzględnienia RSS. Wartość ICUR dla perspektywy wspólnej wyniosła 13 145,44 zł lub 13 817,41 zł, odpowiednio dla wariantu z i bez RSS. Wartości te znajdują się poniżej aktualnego progu opłacalności, o którym mowa w Ustawie o refundacji (125 955 zł/QALYG), czyniąc technologię kosztowo efektywną.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [ ] w wariantcie uwzględniającym RSS oraz 559,68 zł przy nieuwzględnieniu RSS. Powyższe ceny dotyczą obu opakowań leku (Vesicare 5 mg oraz Vesicare 10 mg).

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania SOL vs PLC największy wpływ na wynik miały:

- zmiana kosztów środków absorpcyjnych z wartości uśrednionej na maksymalną,
- odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym,
- przyjęcie alternatywnego dawkowania,
- nieuwzględnienie wpływu decyzji refundacyjnej na podstawie limitu w grupie,
- nieuwzględnienie wznowienia terapii SOL/TOL.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają wpływ:

- Sposób opisu oraz przedstawione przez wnioskodawcę dane nie pozwoliły w jednoznaczny sposób stwierdzić, czy w ramach oszacowań wykonanych dla wnioskowanej interwencji uwzględniono również populację DO(-), która w sytuacji zniesienia wymogu potwierdzenia nadczynności wypieracza w badaniu urodynamicznym mogłaby korzystać z refundowanej solifenacyny.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają wpływ:

- W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych terapii SOL. Biorąc pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SOL vs PLC wskazujące na istnienie różnicy istotnej statystycznie między interwencjami w tym zakresie, stanowi to ograniczenie analizy.



**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad placebo (tj. brak leczenia farmakologicznego) w randomizowanych badaniach klinicznych, wobec czego nie zachodzą okoliczności opisane art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii solifenacyną we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową stosującą wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 200 609 osób w każdym roku finansowania.

W optymalnym wariantcie analizy uwzględniającym proponowany RSS całkowite wydatki NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym obniżyły się odpowiednio o 16,26 mln zł w 1 roku i 17,82 mln zł w 2 roku, zaś w wariantcie bez RSS odpowiednio o 15,24 mln zł w 1 roku refundacji i 16,79 zł w 2 roku refundacji.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono również wyniki analizy z perspektywy wspólnej, gdzie wydatki płatnika obniżyły się w wariantcie prawdopodobnym z RSS o ok. 20 mln zł w 1 roku refundacji i ok. 21 mln zł w 2 roku refundacji.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Oszacowania dotyczące populacji, u której może być zastosowana wnioskowana technologia medyczna nie obejmują pacjentów leczonych obecnie TOL nier refundowaną. Biorąc pod uwagę koszt za DDD terapia TOL nier refundowaną jest dla pacjenta droższa niż terapia SOL refundowaną. Różnica w kosztach nie jest znaczna, jednak może ona wpłynąć na decyzję związaną z wyborem terapii. Ponadto zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego ponad połowa pacjentów stosuje leczenie pełnopłatne ze względu na konieczność wykonywania

badania urodynamicznego. Pojawienie się opcji terapeutycznej niewymagającej wykonywania badania spowoduje przejście przez SOL części pacjentów z powyższej populacji.

- W ramach analizy nie uwzględniono także przejścia udziałów w rynku TOL refundowanej. Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż decyzja refundacyjna dla SOL nie będzie miała wpływu na wielkość populacji leczonej TOL refundowaną, gdyż w populacji po badaniu urodynamicznym SOL jest już refundowana. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż zarówno pacjenci jak i lekarze mający na uwadze niedogodności oraz powikłania związane z badaniem urodynamicznym w pierwszym wyborze będą skłaniali się w kierunku terapii SOL refundowaną bez badania urodynamicznego.

#### Obliczenia własne Agencji

Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w wariancie I populację TOL refundowanej pomniejszono o 15% i założono, że pacjenci Ci w momencie kiedy nie chcą wykonywać badania przechodzą do grupy leczonej SOL refundowaną bez badania. W wariancie II przyjęto analogiczne postępowanie, tyle, że populację leczoną TOL refundowaną zmniejszono o 80%.

Wyniki obliczeń Agencji wskazują, że w wariancie I wydatki płatnika publicznego wynosić będą 274 mln zł z RSS w I roku finansowania (275,07 mln zł bez RSS) i 274,59 mln zł z RSS w II roku finansowania (275,66 mln zł bez RSS). W wariancie drugim wydatki te wynoszą odpowiednio 268,05 mln zł z RSS w I roku (269,28 mln zł bez RSS) i 268,31 mln zł z RSS w II roku (269,54 mln zł bez RSS).

W wariancie I wydatki były niższe ze względu na fakt, iż zaoszczędzone zostaną środki, które przeznaczone byłyby na badanie urodynamiczne, natomiast w wariancie II, populacja jest na tyle duża, że oszczędności wynikające z powyższego będą mniejsze niż koszty wynikające z leczenia SOL oszacowanej populacji.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Instrument w zaproponowanej formie nie zapobiega niekontrolowanemu wzrostowi wydatków z budżetu płatnika na refundację solifenacyny w zespole pęcherza nadreaktywnego. Wskazać należy, że zniesienie konieczności potwierdzenia nadczynności wypieracza w badaniu urodynamicznym, choć zasadne z klinicznego punktu widzenia, jednocześnie znacząco poszerza populację docelową dla ocenianego leku. Dlatego zasadne byłoby uzupełnienie proponowanego RSS o mechanizm, w którym powyżej ustalonego progu sprzedaży to wnioskodawca pokrywałby koszty leczenia produktem Vesicare (tzw. cap).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji, w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 8 dokumentów zawierających wytyczne leczenia OAB, wydanych przez:

- Zalecenia zespołu ekspertów – Radziszewski 2014, 2013, 2010;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne - PTU 2010;

- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2015;
- European Association of Urology - EAU 2015;
- American Urological - AUA 2014/2015;
- Canadian Urological Association - CUA 2012.

Odnalezione wytyczne wskazują solifenacynę jako jeden ze stosowanych w pierwszej linii leczenia farmakologicznego preparatów o działaniu przeciwmuskarynowym. Przed podjęciem leczenia farmakologicznego powinny zostać wdrożone metody leczenia zachowawczego (zmiana stylu życia, ćwiczenia mięśni dna miednicy). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu leków antymuskarynowych u pacjentów stosujących inne preparaty o właściwościach antycholinergicznym. Zaprzeszanie skutecznej terapii lekami przeciwmuskarynowymi z powodu występowania zaparć i suchości w ustach powinno zostać poprzedzone próbą leczenia wspomnianych działań niepożądanych.

Z rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku odnaleziono:

- 7 rekomendacji pozytywnych (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2009, Scottish Medicines Consortium - SMC 2005, Haute Autorité de Santé - HAS 2006, 2009, 2013, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2010, PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTAC 2007);
- 4 rekomendacje negatywne (Ontario 2011, PBAC 2007, CADTH 2007, SMC 2004).

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku negatywnych rekomendacji PBAC oraz CADTH kolejne decyzje komisji w sprawie refundacji przedmiotowej technologii były już pozytywne.

W rekomendacjach pozytywnych podkreśla się, iż solifenacyna stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, która łagodzi objawy choroby takie jak częstomocz, parcia naglące czy nietrzymanie moczu.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią, a innymi terapiami alternatywnymi (różnymi od przyjętej w ramach przedłożonych analiz), a także na brak badań porównujących solifenacynę z aktywnymi komparatorami (uwaga również nie ma zastosowania do niniejszego problemu decyzyjnego). W żadnej rekomendacji nie wyszczególniono również konieczności wykonania badania urodynamicznego jako potwierdzenia diagnozy OAB.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat Vesicare 5 mg jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (8 krajów). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat Vesicare 10 mg jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (8 krajów). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.09.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2383.2015.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553; Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584; we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2016 z dnia 1 lutego

2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215553, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego i Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215584, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215553, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215584, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-23/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vesicare (solifenacinum) we wskazaniu: Zespół pęcherza nadreaktywnego. Analiza weryfikacyjna.