Sylodosyna (Urorec®) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Uzupełnienie

[redacted]

HealthQuest

Warszawa

marzec 2016

Spis treści

1 Uwaga nr 1 ..... **4**

2 Uwaga nr 2 ..... **9**

3 Uwaga nr 3 ..... **10**

4 Uwaga nr 4 ..... **11**

5 Uwaga nr 5 ..... **12**

Spis tabel **13**

Piśmiennictwo **14**

1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia) w następujących zakresach:

- *Odnaleziono pierwotne badanie dotyczące bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu – Osman N. i. in. Open-label, 9-month extension study investigating the Uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH, World J Urol. 2015 May;33(5):697-706.*
  W związku z powyższym niespełniony jest także (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia);

Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego włączono pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.

Przeprowadzony przegląd systematyczny nie dotyczył specyficznie przedłużonych obserwacji chorych po zakończeniu badań randomizowanych, jednak w przypadku odnalezienia publikacji opisujących przedłużone obserwacje, wyniki przedstawiano w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Publikacja Osman 2015 nie została odnaleziona po zastosowaniu przyjętej szerokiej strategii wyszukiwania badań.

Badanie Osman 2015 było długoterminową obserwacją chorych, którzy ukończyli badanie randomizowane Chapple 2011 włączone do przeglądu systematycznego. Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności sylodosyny.

Do badania włączono łącznie 500 chorych, spośród których 197 było wcześniej randomizowanych do grupy sylodosyny w badaniu Chapple 2011, 204 - do grupy tamsulosyny, a 99 - do grupy placebo.

Wszystkim chorym podawano sylodosynę w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 miesięcy.

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 167 chorych (33,4%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był wytrysk wsteczny (u 9,0% chorych) i objawy grypopodobne (u 2,8% chorych). Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi obserwowano u 0,8% chorych. W badaniu nie raportowano niedociśnienia ortostatycznego.

U 9 chorych (1,8%) obserwowano łącznie 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wszystkie poza jednym zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem. U jednego chorego wystąpił zawał mięśnia sercowego. Chory był leczony sylodosyną 8 mg podczas fazy randomizowanej badania, w której nie doświadczył on zdarzeń niepożądanych dotyczących ciśnienia krwi i częstości rytmu serca. Z powodu braku innych czynników ryzyka zdarzenia sercowego, zdarzenie to zostało uznane za mające możliwy związek z zastosowanym leczeniem.

Zgon z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego wystąpił u 1 chorego.

Łącznie 13 chorych (2,6%) przerwało badanie przed zakończeniem 9 miesięcy z powodu 14 zdarzeń niepożądanych. 12 spośród nich zostało uznane za mające zdecydowany, możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem. 8 chorych (1,6%) przerwało leczenie z powodu wytrysku wstecznego, natomiast 9 (1,8%) - z powodu braku skuteczności (2 chorych raportowało zarówno wytrysk wsteczny, jak i brak skuteczności). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zawrotów głowy z zaburzeniem równowagi ani niedociśnienia ortostatycznego.

W badaniu obserwowano znaczne zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS u chorych, którzy dopiero rozpoczęli leczenie sylodosyną (chorzy randomizowani do grupy placebo w randomizowanej fazie badania; średnia: -2,7, SD: 3,8). U chorych randomizowanych pierwotnie do grup sylodosyny i tamsulosyny zmiana wyniku kwestionariusza IPSS była mniejsza (odpowiednio: -0,82, SD: 4,2 oraz -0,83, SD: 3,8). Poprawa wyniku kwestionariusza IPSS utrzymała się do końca okresu obserwacji. Obserwowano także poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza IPSS (największa poprawa u chorych, kórzy dopiero rozpoczęli leczenie sylodosyną). Nie obserwowano istotnych zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}).

Według autorów badania 9-miesięczna przedłużona obserwacja chorych po zakończeniu randomizowanej fazy badania wykazała, że sylodosyna jest skuteczna i bezpieczna u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Stosowanie sylodosyny rzadko związane jest z wystąpieniem zawrotów głowy z zaburzeniem równowagi oraz niedociśnienia ortostatycznego. Zaburzenia wytrysku raportowano u 9,0% chorych, jednak były one powodem przerwania leczenia jedynie u 1,6%.

- *Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne były bardziej aktualne dane dotyczące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN (komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do sierpnia 2015 r. opublikowany dn. 23.11.2015 r., tj. przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, dostępny na stronie http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6782.html);*

W analizie przyjęto dane z pełnego półrocza (styczeń-czerwiec 2015 r.). W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w przypadku uwzględnienia danych z komunikatu DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015.

Tab. 1. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015, PLN*	[redacted]	[redacted]
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015, PLN*	[redacted]	[redacted]
Różnica, %	-1,14%	-1,23%

[redacted]

Tab. 2. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna (analiza podstawowa [redacted]).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015, PLN	[redacted]	[redacted]
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015, PLN	[redacted]	[redacted]
Różnica, %	-1,06%	-1,17%

Tab. 3. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015, PLN*	[redacted]	[redacted]
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015, PLN*	[redacted]	[redacted]
Różnica, %	-1,28%	-1,32%

[redacted]

Tab. 4. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna (analiza podstawowa [redacted]).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015, PLN	[redacted]	[redacted]
Obciążenia budżetowe na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015, PLN	[redacted]	[redacted]
Różnica, %	-1,04%	-1,15%

Uzyskane wyniki dla oszczędności/obciążeń budżetowych różnią się o 1,04-1,32%. Przyjęcie danych z komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015 nie wpływa na wnioski z analizy wpływu na budżet.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w przypadku uwzględnienia danych z komunikatu DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015.

Tab. 5. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015), PLN	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015), PLN	Różnica, %
Sylodosyna	-	-	-
Doksazosyna	[redacted]	[redacted]	-0,09%
Tamsulosyna	[redacted]	[redacted]	-0,06%

Tab. 6. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015), PLN	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015), PLN	Różnica, %
Sylodosyna	-	-	-
Doksazosyna	[redacted]	[redacted]	0,004%
Tamsulosyna	[redacted]	[redacted]	-0,06%

Tab. 7. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015), PLN	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015), PLN	Różnica, %
Sylodosyna	-	-	-
Doksazosyna	[redacted]	[redacted]	-0,15%
Tamsulosyna	[redacted]	[redacted]	-0,09%

Tab. 8. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2015), PLN	Roczne obciążenia budżetowe SIL vs komparator (na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015), PLN	Różnica, %
Sylodosyna	-	-	-
Doksazosyna	[redacted]	[redacted]	0,002%
Tamsulosyna	[redacted]	[redacted]	-0,05%

Uzyskane wyniki dla oszczędności/obciążeń budżetowych różnią się o 0,002-0,15%. Przyjęcie danych z komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2015 nie wpływa na wnioski z analizy ekonomicznej.

2 Uwaga nr 2

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym w szczególności współczynnika zapadalności odnoszącego się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia MZ).

Wielkość gruczołu krokowego zwiększa się wraz z wiekiem. U mężczyzn bez objawów BPH w wieku 46 lat, ryzyko ich wystąpienia w ciągu następnych 30 lat wynosi 45%. Częstość występowania choroby zwiększa się od 3 przypadków na 1000 mężczyzno-lat w wieku od 45 do 49 lat, do 38 przypadków na 1000 mężczyzno-lat w wieku od 75 do 79 lat. Podczas gdy chorobowość u mężczyzn w wieku od 45 do 49 lat wynosi 2,7%, u mężczyzn, którzy ukończyli 80 lat wzrasta ona do 24%.[1]

Dane dotyczące epidemiologii BPH w Polsce są skąpe, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące istnienie BPH występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia.[2] Według danych konsultanta krajowego z zakresu urologii, w 1994 roku leczeniu zabiegowemu poddano w Polsce prawie 12 tys. mężczyzn, a w 2000 roku - około 20 tys.[3]

W badaniu przeprowadzonym w Lublinie w 2000 roku z udziałem 1 004 mężczyznach, łagodny rozrost gruczołu krokowego zdiagnozowano u 77,1% u pacjentów między 51. A 70. rokiem życia.[4]

Obecnie ocenia się, że liczba mężczyzn dotkniętych BPH w Polsce przewyższa 2 miliony.[2]

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podpęcherzowa, ang. *benign prostatic obstruction*) to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.[5]

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i częstotliwości występowania łagodnego rozrostu stercza w latach 2012-2015 szacowana chorobowość kształtuje się następująco: 2,36 mln w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach. Szacowana zapadalność w 2012 roku wynosiła 116 262, a w kolejnych latach szacowana jest odpowiednio na 118 189, 120 035 i 121 877 osób.[5]

3 Uwaga nr 3

Opis metodyki badania Pande 2014 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zawarty w jego tabelarycznej charakterystyce na str. 43 analizy klinicznej wnioskodawcy, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu w zakresie parametrów uroflowmetrycznych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu Pande 2014.

Tab. 9. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu Pande 2014.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Pande 2014	• ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; • jakość życia.	• odsetek chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza IPSS<8); • zmiana wielkości prostaty oceniona w badaniu ultrasonograficznym; • maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); • parametry uroflowmetryczne; • ocena funkcji seksualnych; • zdarzenia niepożądane.

IPSS – *International Prostate Symptom Score*.

4 Uwaga nr 4

Analiza kliniczna wnioskodawcy (AKL) zawiera tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie niezgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego w odniesieniu do punktów końcowych, tj. na str. 61 i 53 AKL przedstawiono wyniki skuteczności dla zmiany objętości moczu zalegającego po mikcji, zaś parametr ten nie był wymieniony w kryteriach włączenia dla punktów końcowych wskazanych na str. 21 AKL (§4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Poniżej przedstawiono uzupełnione kryteria włączenia dla punktów końcowych:

- zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*;
- odpowiedź na leczenie na podstawie *International Prostate Symptom Score*;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy wypełniania pęcherza;
- zmiana wyniku podskali *International Prostate Symptom Score* dotyczącej fazy opróżniania pęcherza;
- zmiana częstości oddawania moczu w nocy;
- zmiana maksymalnego przepływu cewkowego;
- odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego;
- ocena parametrów uroflowmetrycznych;
- zmiana wielkości prostaty;
- objętość moczu zalegającego po mikcji;
- ocena funkcji seksualnych;
- jakość życia;
- zdarzenia niepożądane.

5 Uwaga nr 5

Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności (§5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości w scenariuszach AW1-2 występuje parametr, dla którego zakres zmienności przyjęto arbitralnie (±20%), bez uzasadnienia.

W scenariuszu podstawowym udział poszczególnych opakowań sylodosyny przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy ([redacted]). W ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak innych wiarygodnych danych, przyjęto udział opakowania 4 mg 30 kapsułek na poziomie [redacted] (scenariusz AW1 i AW2; ±20% od wartości w scenariuszu podstawowym). Przyjęte udziały opakowania 4 mg 30 kapsułek stanowią arbitralne założenie analizy i pokrywają szeroki zakres niepewności.

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]). ……6
Tab. 2. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna (analiza podstawowa [redacted]). ……6
Tab. 3. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]). ……6
Tab. 4. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna (analiza podstawowa [redacted]). ……6
Tab. 5. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa NFZ. ……7
Tab. 6. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa wspólna. ……7
Tab. 7. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa NFZ. ……7
Tab. 8. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa [redacted] – perspektywa wspólna. ……7
Tab. 9. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu Pande 2014. ……10

Piśmiennictwo

[1] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Finasteridum Bluefish. http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Streszczenie_RMP_Part_VI_2_Finasteridum%20Bluefish.pdf [dostęp 05.10.2015 r.]

[2] Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). Postępy Nauk Medycznych 4/2012, s. 362-370

[3] Kwias Z, Borówka A. Łagodny rozrost stercza - podstawowe wiadomości dla lekarza rodzinnego, Przew Lek 2001, 4, 10, 116-126.

[4] Opalińska E, Stoma F, Michalak A, Latalski M, Goniewicz M. Benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and other prostate diseases diagnosed as a result of screening procedure among 1,004 men in the Lublin district. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med. 2002;57(1):493-501.

[5] AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza weryfikacyjna. 02.08.2013 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/AWA/125_AWA_AOTM_DS_4350_4_2013_Duodart_BIP.pdf [dostęp 05.10.2015 r.]