



**SOLITOMBO® (SOLIFENACYNA + TAMSULOSYNA,
6 MG + 0,4 MG, TABLETKI O ZMODYFIKOWANYM
UWALNIANIU) W LECZENIU UMIARKOWANYCH
I CIĘŻKICH OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM
ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO U MĘŻCZYŹN, KTÓRZY
NIEWYSTARCZAJĄCO ODPOWIADAJĄ NA LECZENIE W
MONOTERAPII**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, lipiec 2023

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.0.11.2023.2.AKJ) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego: Solitombo (solifenacini succinas + tamsulosini hydrochloridum), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 szt., GTIN: 05900411009164; we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Uwagi AOTMiT:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1) Uwaga 1

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W APD powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 roku. Nie uwzględniono również treści najnowszych wytycznych EAU 2023. W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane z Receptometru i dane IQVIA pochodzące z 2021 r. Istnieje konieczność aktualizacji powyższych źródeł.”

Odpowiedź:

W odpowiedzi na uwagę Agencji, w APD (rozdział 2.5.2) oraz AKL (rozdział 3) uaktualniono wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 obowiązującego od 1 lipca 2023 roku, a także opisano wskazane przez Agencję EAU 2023 (rozdział 2.6 w APD). Ponadto uwzględniono najnowsze dostępne dane z [redacted] [ref 79, rozdział 4 w APD).

Nie dysponowano nowszymi danymi [redacted] (dane za poszczególne półrocza 2021 roku przekazane AOTMiT wraz z niniejszym pismem). [redacted]

[redacted] (analiza wpływu na budżet dostarczona wraz z niniejszym pismem uwzględnia tą wartość z dokładnością do [redacted])

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

2) Uwaga 2

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Kryteria włączenia do analizy klinicznej są szersze niż wskazanie wnioskowane. W kryteriach włączenia badań pominięto konieczność niewystarczającej odpowiedzi pacjentów na leczenie.”

Odpowiedź:

Kryteria włączenia do przeglądu pod względem populacji i interwencji, wraz z uwzględnieniem zapisu o niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w monoterapii, zostały opisane w II i III wierszu tabeli 1 oraz w tabeli 2 w rozdziale 2.4. Analizy klinicznej, a także w rozdziale 3, zatem kryteria włączenia badań w zakresie populacji i interwencji w AKL odpowiadają w pełni wnioskowanym (poniżej zamieszczono wspomniany fragment tabeli 1 – na zielono oznaczono kryteria włączenia dotyczące wcześniejszego leczenia, analogiczny fragment znajduje się w tabeli 2 w AKL).

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej. ¶

Schemat PICO¶	Kryteria włączenia¶	Kryteria wyłączenia¶
(P) populacja pacjentów (ang. <i>Population</i>) ¶	Pacjenci dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.¶	Pacjenci w innym stanie klinicznym.¶
(I) interwencja wnioskowana (ang. <i>Intervention</i>) ¶	Podanie leku złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu):¶ <ul style="list-style-type: none"> → w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłe, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii;¶ → w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.¶ 	Podanie leku złożonego:¶ <ul style="list-style-type: none"> → w innej postaci;¶ → w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu;¶ → z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.¶

Odnosnie zastosowanej strategii wyszukiwania (rozdział 16.1 w AKL), w przypadku słów kluczowych nie wykorzystano ograniczeń co do wcześniej stosowanego leczenia a badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

3) Uwaga 3.

Treść: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono w formie tabelarycznej wszystkich wyników. Przykładowo w badaniu Drake 2017 nie przedstawiono w tabeli wyników w zakresie mediany czasu do odstawienia leczenia w przypadku stosowania monoterapii lekami antymuskarynowymi a produktu złożonego.

Odpowiedź:

Zgodnie z sugestią Agencji, w zmodyfikowanej wersji AKL wyniki badania Drake 2017 w zakresie mediany czasu do odstawienia leczenia w przypadku stosowania terapii lekami antymuskarynowymi zaprezentowano w postaci tabelarycznej.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):

4) Uwaga 4.

Treść: „Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia efektów zdrowotnych porównywanych technologii, w związku z powyższym należy uzupełnić analizę o tabelaryczne zestawienie konsekwencji zdrowotnych. Należy zauważyć, iż produkty lecznicze zawierające solifenacynę nie są refundowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a jedynie w zespole pęcherza nadreaktywnego. Wskazanie zarejestrowane również obejmuje leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Biorąc pod uwagę powyższe należy przyjąć, iż produkty te dostępne są w refundacji jedynie u części pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, któremu towarzyszą objawy pęcherza nadreaktywnego. Biorąc pod uwagę powyższe należy przyjąć, iż część pacjentów nabywa produkty zawierające solifenacynę ze środków własnych, co nie zostało uwzględnione w oszacowaniach AE i AWB. Istnieje konieczność uzupełnienia obliczeń w powyższym zakresie, uwzględniając produkty nabywane za odpłatnością 100% lub przedstawić wyjaśnienia przyjętego podejścia.”

Odpowiedź:

Oceny konsekwencji zdrowotnych

Na podstawie wyników analizy klinicznej w analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów przyjmującą nieistotnie różne konsekwencje zdrowotne porównywanych interwencji. Niemniej jednak konsekwencje zdrowotne oceniono na podstawie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) określonych przy uwzględnieniu dostępnych dowodów naukowych.

W analizie ekonomicznej dołączonej do niniejszego pisma przedstawiono również wyniki Analizy klinicznej w zakresie:

- konsekwencji zdrowotnych wnioskowanej technologii na podstawie wyników badania NEPTUNE dla wnioskowanej technologii (tylko grupa wnioskowanej technologii) oraz
- konsekwencji zdrowotnych komparatora określonych na podstawie wyników porównania pośredniego oraz konsekwencji zdrowotnych w grupie wnioskowanej technologii (błędy standardowe określono z wykorzystaniem metody delta).

Refundacja solifenacyny we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowane wskazanie obejmuje łącznie BPH i objawy OAB, podczas gdy zarejestrowane wskazania do stosowania leków solifenacyny są bardzo szerokie i obejmują zarówno pełną jednostkę chorobową OAB jak i również poszczególne jej objawy. Analizowany problem decyzyjny obejmuje pacjentów z długotrwałymi schorzeniami, które są objęte refundacją.

Jeśli pacjent (mężczyzna) ma łagodny rozrost stercza (BPH) i objawy z nim związane to otrzymuje alfa-bloker, np. tamsulosynę. Jeśli pacjent/ka (kobieta lub mężczyzna) mają objawy związane z fazą napełniania pęcherza (OAB), np. nagłe parcie na mocz, częstomocz, nietrzymanie moczu, wówczas mogą otrzymać lek antymuskarynowy np. solifenacynę. Obie molekuły mają wskazanie do refundacji i są nią objęte. Lekarz w obu przypadkach wykorzystuje refundację.

W sytuacji kiedy mężczyzna ma zarówno objawy związane z przeszkodą podpęcherzową (BPH) czyli z fazą opróżniania pęcherza oraz objawy podrażnieniowe związane z fazą napełniania pęcherza (OAB) wówczas przepisuje mu politerapię dwóch leków: tamsulozyny i solifenacyny, oba preparaty są refundowane.

Na podstawie przedstawionej wyżej informacji w analizach uwzględniono refundację solifenacyny i tamsulozyny we wnioskowanym wskazaniu. Testując strukturalną funkcjonalność przygotowanego modelu, wprowadzono możliwość uwzględnienia teoretycznego braku refundacji solifenacyny we wnioskowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości testowano odsetek opakowań solifenacyny objętych refundacją w teoretycznym zakresie od 95% do 100%.

5) Uwaga 5.

Treść: „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano wiele parametrów mających potencjalny wpływ na wyniki analizy. Pominięto jednak fakt wykazania IS różnic pomiędzy terapią złożoną a terapią z zastosowaniem pojedynczych leków w porównaniu pośrednim. W związku z powyższym zasadnym wydaje się przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości analizy użyteczności kosztów lub szerszego uzasadnienia braku jej przeprowadzenia.”

Odpowiedź:

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona przy uwzględnieniu wyników Analizy klinicznej, w ramach której stwierdzono brak jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę którejś z porównywanych interwencji. Wprawdzie oczekuje się, że stosowanie produktu złożonego przełoży się na poprawę wyników zdrowotnych chorych poprzez poprawę stosowania się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania oraz dłuższą wytrwałość na leczenie, ale efekty te obserwowane mogą być dopiero po długotrwałym stosowaniu porównywanych technologii oraz w zakresie konsekwencji zdrowotnych których przełożenie na wyniki użyteczności związane jest z wysoką trudnością. Dotychczas nie opublikowano badań pozwalających ilościowo określić dodatkowy efekt kliniczny dający przełożyć się na wyniki użyteczności wynikający z poprawy *compliance* czy *persistance* wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki porównania pośredniego potwierdziły podobną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii, wskazując tylko w pojedynczych przypadkach na obecność istotnych statystycznie różnic. Ponieważ istotne różnice w tych punktach końcowych (zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ogółem) nie zostały potwierdzone przy analizie pozostałych punktów końcowych (np. liczba mikcji przy parciu; poszczególnych zdarzeń niepożądanych przy ogólnej jej liczbie) nie jest pewne czy wystąpienie tych istotnych różnic wynika z profilu porównywanych interwencji i czy będzie obserwowane w praktyce klinicznej, czy tylko jest konsekwencją ograniczeń porównania pośredniego i wykorzystanych źródeł danych (różnice w populacjach badań, wspólnym ramieniu komparatora czy definicji punktów końcowych – szczegóły w Analizie klinicznej).

Na podstawie przedstawionych informacji, w analizie ekonomicznej przyjęto tą samą skuteczność i ten sam profil bezpieczeństwa obydwu porównywanych interwencji i nie testowano wyników analizy kosztów-użyteczności zakładającej przewagę kliniczną wnioskowanej technologii (w przypadku poprawy *compliance* i *persistance*) lub komparatora (na podstawie wyników pojedynczych punktów końcowych porównania pośredniego) w ramach analizy wrażliwości.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

6) Uwaga 6.

Treść: „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca wskazał, że aktualnie produkt Solitombo nie osiągnął istotnej sprzedaży w Polsce, w związku z powyższym przyjęto, iż brak jest chorych aktualnie stosujących wnioskowaną technologię. Biorąc jednak pod uwagę, iż wnioskodawca wskazuje na brak „istotnej sprzedaży”, a nie jej brak, zasadnym jest przedstawienie rzeczywistych wartości w zakresie populacji obecnie stosującej wnioskowaną technologię.

Odpowiedź:

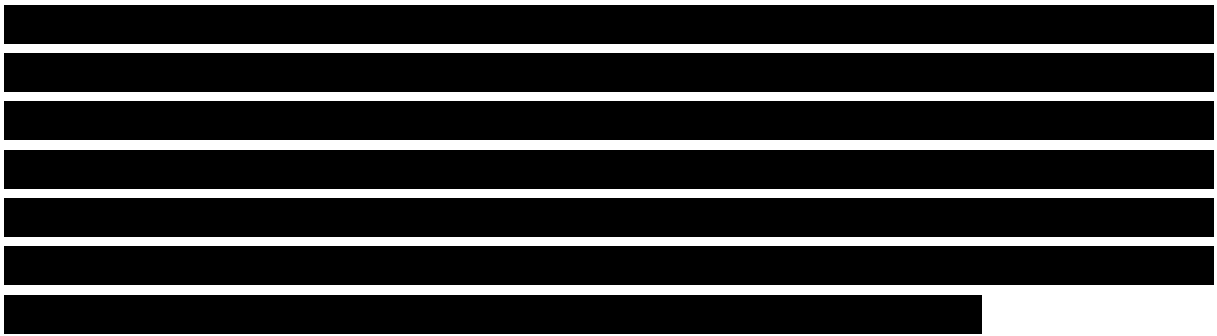
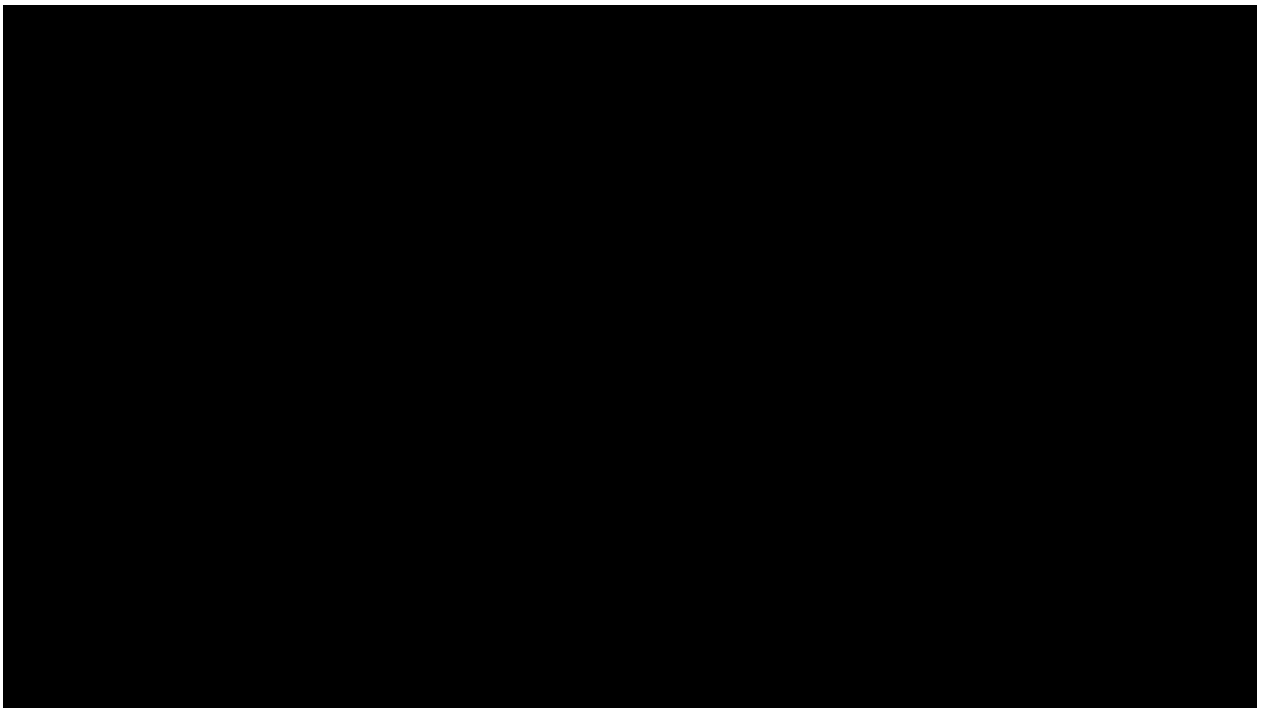
Do momentu zakończenia analizy wpływu na budżet przedłożonej Agencji, wnioskowana technologia nie była sprzedawana w Polsce [REDACTED] W ramach zaktualizowanej analizy wpływu na budżet uwzględniono aktualną sprzedaż pełnopłatnego leku Solitombo.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości rozpatrywano również docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii bez refundacji określone na podstawie prognozy logarytmicznej dopasowanej do aktualnych danych sprzedażowych (por. rysunek poniżej).



Cenę pełnopłatnego leku Solitombo określono na podstawie informacji z portali Medycyna Praktyczna i Pharmindex (49,00 PLN za opakowanie).

7) Uwaga 7.

Treść: „BIA zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono szczegółowych danych, na podstawie których dokonano prognozy wysokości sprzedaży wnioskowanej technologii (91 519 opakowań w 1. roku, 141 806 opakowań w 2. roku) i „przejęcia” rynku na poziomie 4 i 11% w kolejnych latach refundacji. Powyższe wymaga uzupełnienia.”

Odpowiedź:

W ramach analizy podstawowej docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii zostało określone na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] przez dane dotyczące struktury leczenia chorych z analizowanej populacji z Holandii w latach 2013 - 2014 (referencja [62] analizy wpływu na budżet). Dane te wskazały, że wśród 1407 pacjentów stosujących solifenacynę w politerapii z tamsulozyną, 665 pacjentów (47,3%) korzystało z produktu złożonego. Struktura sprzedaży ocenianych grup leków wyglądała jak w tabeli poniżej.

Tabela 1. Struktura sprzedaży analizowanych leków w Holandii w latach 2013 – 2014 [62].

		Liczba pacjentów
Politerapia osobnymi lekami	Solifenacyna + tamsulozyna	742
	Inne kombinacje alfa-blokera i leku antymuskarynowego	484
	Łącznie	1 226
Produkt złożony	Solifenacyna + tamsulozyna	665
	Inne kombinacje alfa-blokera i leku antymuskarynowego	0
	Łącznie	665
Łącznie		1 891

[REDACTED]
[REDACTED] wykorzystania produktu złożonego solifenacyny z tamsulozyną w Holandii w latach 2013 – 2014 (47,3%).

V. W ramach wskazania źródeł danych:

8) Uwaga 8.

Treść: „Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przekazano plików zawierających dane z Receptometru, które wykorzystano w oszacowaniach analizy wpływu na budżet i opisie komparatorów w APD.”

Odpowiedź:

W zmodyfikowanej wersji APD uwzględniono najnowsze dostępne dane z Receptometru. Plik zawierający ww. dane dołączono do bibliografii pod nr. [79].

Skoroszyty zawierające dane Receptometru i dane IQVIA (z analizą, której wyniki wykorzystano w opisach) zostały przekazane wraz z niniejszym pismem.