



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Solitombo (solifenacyny bursztynian
i tamsulosyny chlorowodorek)**

we wskazaniu:

leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie
napętnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza,
związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego
u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają
na leczenie w monoterapii

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.11.2023

Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A..

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
b/d	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	Definiowana Dawka Dobowa (ang. <i>Daily, Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FDC	produkt złożony (ang. <i>Fixed-Dose Combination</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górną granicę normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

iTT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. Lower Urinary Tract Symptoms
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MRA	stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NOS	Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale
OCAS	doustny system kontrolowanego wchłaniania, ang. Oral Controlled Absorption System
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SoC	leczenie standardowe
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43

4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji.....	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	60
6.4.	Komentarz Agencji.....	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Źródła.....	71
14.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.06.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.853.2023.4.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05900411009164
 - Wnioskowane wskazanie:
leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii
-


Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05900411009164 – 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Pharma S.A.

ul. M. Adamkiewicza 6A, Pieńków

05-152 Czosnów

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.

ul. M. Adamkiewicza 6 A, Pieńków

05-152 Czosnów

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Solitombo (solifenacini succinas + tamsulosini hydrochloridum), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 szt., GTIN: 05900411009164
Kod ATC	G04CA53 Antagoniści receptora alfa-adrenergicznego.
Substancja czynna	solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Solitombo jest złożonym produktem leczniczym w postaci tabletek, zawierającym dwie substancje czynne, solifenacynę i tamsulosynę. Substancje te mają niezależne od siebie, uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) w fazie napęczenia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonist receptoru muskarynowego, który nie wykazuje powinowactwa do różnych innych receptorów, enzymów i kanałów jonowych. Solifenacyna ma największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M3, a w dalszej kolejności do receptorów M1 i M2. Tamsulosyna jest antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu α_1 . Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu α_1 , szczególnie z podtypu α_{1A} i α_{1D} i wykazuje silne działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
Dawkowanie	<u>Dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku</u> Jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo (6 mg+0,4 mg) raz na dobę, przyjmowana doustnie, niezależnie od posiłków. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo (6 mg+0,4 mg). Tabletkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć. Tabletki nie należy rozkruszać.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego, dopuszczony do obrotu jest również produkt Solitombo 6 mg+0,4 mg w opakowaniach 90 i 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Zgodnie z ChPL nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Należy zaznaczyć, że Solitombo 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie URPL¹ jest lekiem generycznym. Wśród innych generyków wymienić można²: Ranlosin Duo 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Solifenacin succinate + Tamsulosin hydrochloride Adamed 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Tamsunorm Combi 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. Produktem oryginalnym, którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP wygasło z dniem 10.08.2020 r., był Vesomni 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Źródło: ChPL Solitombo (data dostępu: 25.07.2023 r.)

¹ <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=pl%2Fh%2F0790> [data dostępu: 7.08.2023 r.]

² <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 8.08.2023 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 listopada 2022 r. URPL ³
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Solitombo (data dostępu: 25.07.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Solitombo (6 mg+0,4 mg) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Ponadto nie oceniano dotychczas zasadności finansowania politerapii złożonej z solifenacyny (5 mg) i tamsulosyny (0,4 mg) stosowanych w postaci skojarzenia osobnych preparatów⁴. Nie oceniano także zasadności refundowania monoterapii solifenacyną bądź tamsulosyną.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 tabl. – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	██████
Grupa limitowa	██████████
██████████	██████████

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

³ pozwolenie dotyczyło aktualnie zarejestrowanego wskazania, odpowiadającego wskazaniu wnioskowanemu

⁴ Dotychczas w Agencji oceniano produkty złożone zawierające skojarzenie tamsulosyny z inną substancją, niż oceniana interwencja, tj. tamsulosynę i dutasteryd (Duodart, Findarts Duo). Duodart oceniany w 2013 r. otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1049>). Findarts Duo oceniany na przełomie roku 2022 i 2023 otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7876-109-2022-zlc>).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. [redacted] Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

N40 Rozrost gruczołu krokowego

N40.1 Rozrost gruczolakowłóknisty (gruczołu krokowego)

N40.3 Powiększenie (łagodne) (gruczołu krokowego)

N40.6 Przerost (łagodny) (gruczołu krokowego)

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczolaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczolaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczolaka stercza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

- powstania guzków gruczołowych,
- rozlanego powiększenia właściwej strefy przejściowej gruczołu,

⁵ analiza wrażliwości obejmowała także [redacted]

⁶ rozdział 2.1 AE wnioskodawcy

- stopniowego powiększania się guzków gruczołowych.

Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Niektórzy chorzy mają uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Do całkowitego zatrzymania moczu może dojść w każdym okresie choroby. U niektórych pacjentów może to być wyrazem stopniowego narastania przeszkody podpęcherzowej, u innych jest następstwem przetrzymania moczu w pęcherzu lub obrzęku gruczołu krokowego. Obrzęk może być spowodowany nadmiernym przekrwieniem lub zastojem krwi żyłnej, co zdarza się w przebiegu zapalenia gruczołu krokowego lub po wypiciu alkoholu. Przewlekłe zatrzymanie moczu, mające charakter stałego zalegania moczu w pęcherzu, może się stopniowo nasilać. Ostatecznie może doprowadzić do rozstrzeni pęcherza moczowego, ze stałym bezwiednym popuszczaniem moczu. Krwiomocz w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zdarza się stosunkowo rzadko.

Zespół objawów składający się na kliniczny obraz łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest efektem współistnienia trzech całkowicie odmiennych procesów patologicznych:

- powiększenia gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH),
- przeszkody podpęcherzowej, czyli wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. benign prostatic obstruction, BPO),
- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS), gdzie wyróżniamy:
 - objawy związane z napełnianiem pęcherza: częstomocz dzienny i nocny, uczucie gwałtownego parcia na pęcherz, okresowe trudności w powstrzymaniu mikcji (parcia naglące), ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu;
 - objawy związane z opróżnianiem pęcherza: trudności w rozpoczęciu mikcji, zwężenie strumienia moczu, wydłużenie czasu mikcji, przerywany strumień moczu, oddawanie moczu kroplami, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego.

Efektom współistnienia tych procesów jest różny obraz dolegliwości występujący u pacjenta z BPH, np. u jednego chorego stwierdzamy duży gruczołak, oddawanie moczu bez dolegliwości oraz szeroki strumień podczas mikcji, a u kolejnego mały gruczołak, szeroki strumień moczu i bardzo nasilone dolegliwości dyzuryczne.

Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów α_1 -adrenergicznych.

Rokowanie

Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także ścieńczenia miąższu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

Źródło: OT.4230.10.2022 Findarts Duo

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono dane pochodzące z AWA OT.4230.10.2022 Findarts Duo, uzyskane z bazy NFZ udostępnionej Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10: N40 – „Rozrost gruczołu krokowego” z podziałem na pacjentów w wieku równym lub powyżej 18 r.ż. oraz równym lub powyżej 75 r.ż. dla lat 2018-2021.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w latach 2018–2021 wg danych NFZ (wg AWA OT.4230.10.2022 Findarts Duo)

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku >= 18 lat	1 102 609	1 152 201	1 072 250	1 120 659
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku >= 75 lat	340 202	352 051	336 807	347 942
Odsetek pacjentów powyżej 75 r.ż. wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40	30,9%	30,6%	31,4%	31,0%

Stanowiska eksperckie

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH):

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- American Urological Association (AUA), <https://www.auanet.org/>;
- Canadian Urological Association Journal (CUAJ), <https://cuaj.ca/index.php/journal/index>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), www.nice.org.uk/guidance;
- Guidelines International Network, www.g-i-n.net;
- Trip Database, www.tripdatabase.com/.

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.07.2023 r.

Odnaleziono 6 dokumentów:

- polskie wytyczne PTU z 2019 r. – dotyczące standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych;
- brytyjskie wytyczne NICE z 2010 r. (aktualizacja w 2015 r.) – dotyczące objawów dolnych dróg moczowych u mężczyzn;
- amerykańskie wytyczne AUA z 2021 r. – dotyczące leczenia objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego;
- europejskie wytyczne EAU z 2023 r. – dotyczące postępowania w przypadku nieneurogennych objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn;
- kanadyjskie wytyczne CUAJ z 2022 r. – dotyczące objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn - łagodny rozrost prostaty.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, odnoszące się do farmakoterapii stosowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących LUTS

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTU-EZ 2019 (Polska) <i>Konflikt interesów: wytyczne</i>	<u>Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych</u> Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH – ang. benign prostatic hyperplasia), będąc najczęstszą chorobą układu moczowo-płciowego u mężczyzn po 50 roku życia, stanowi jedną z głównych przyczyn LUTS.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>diagnostyki i leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych zostały opracowane przez osoby, które nie prowadzą jednocześnie badań związanych z tematem wytycznych. Nie występuje domniemany konflikt interesów wśród autorów niniejszych wytycznych postępowania.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>poglądy i interesy osób lub instytucji finansujących nie wpłynęły na końcowe brzmienie zaleceń.</i></p>	<p>Leczenie klinicznych objawów BPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfa-1-adrenolityki: doksazosyna, tamsulozyna, sylodosyna; • inh bitory-5-alfa-reduktazy: finasteryd, dutasteryd. <p><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI):</u></p> <p>Inhibitory 5-alfa-reduktazy swój efekt terapeutyczny wywierają poprzez wpływ na środowisko hormonalne stercza – zmniejszenie stężenia dwuhydrotestosteronu warunkującego aktywność metaboliczną komórek stercza i ich replikację. Prowadzi to do zmniejszenia wie kości gruczołu krokowego o 15–25%, zmniejszenia nasilenia LUTS oraz poprawy jakości mikcji poprzez wpływ na statyczną komponentę BOOs. Z uwagi na mechanizm działania, efekty obserwowane są dopiero po upływie 6–12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia co wymusza konieczność leczenia długoterminowego i są największe w przypadku objętości stercza >30ml. W odróżnieniu od antagonistów receptora $\alpha 1$ leki te wpływają korzystnie na ryzyko progresji choroby. Udowodniono jednocześnie, że leczenie skojarzone z zastosowaniem leków z obu tych grup przynosi większy efekt niż każdego z nich z osobna.</p> <p><u>Antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ARA):</u></p> <p>Poprawiają jakość mikcji zwiększając maksymalne tempo przepływu przez cewkę moczową o 15-30% oraz zmniejszają nasilenie LUTS mierzone przy pomocy IPSS (ang. International Prostate Score System) o 30-45%. Efekt ten osiągany jest poprzez blokadę receptorów alfa-1-adrenergicznych (głównie alfa-1-A) zlokalizowanych w obrębie włókien mięśni gładkich zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej co prowadzi do rozkurczu tych mięśni i spadku oporu tylnego odcinka cewki. Działanie ARA obserwowane jest już po kilku dniach. Nie wpływają one jednak na wie kość stercza statyczną komponentę przeszkody podpęcherzowej (ucisk cewki przez tkankę gruczołową stercza) oraz ryzyko progresji choroby (zatrzymanie moczu, konieczność interwencji chirurgicznej). Skuteczność kliniczna wszystkich leków z tej grupy jest podobna. Z uwagi jedna na wybiórcze powinowactwo do podtypów receptora alfa-1 różnią się pod względem rodzaju działań niepożądanych i ich nasilenia. Do leków o największej wybiórczości należą tamsulozyna i silodosyna</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>EAU 2023 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy przedstawili deklaracje dotyczące potencjalnych konfliktów interesów.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak zewnętrznych źródeł finansowania</i></p>	<p><u>Podsumowanie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2023 r. dotyczące postępowania w przypadku nieneurogennych objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn – leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się obserwacje u mężczyzn z łagodnymi/umiarkowanymi objawami, minimalnie niepokojącymi objawami [silna rekomendacja]; • Rekomenduje się poradnictwo dotyczące stylu życia LUTS oraz samoopieki przed leczeniem lub jednocześnie z nim [silna rekomendacja]. • Rekomenduje się $\alpha 1$-blokery u mężczyzn z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna rekomendacja]; <p><u>Alfa-1-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, sylodosyna, tamsulozyna, terazosyna, naftopidyl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skutecznie zmniejszają objawy ze strony układu moczowego (IPSS) i zwiększają Qmax w porównaniu z placebo [poziom dowodów: 1a]; - alfuzosyna, terazosyna i doksazosyna wykazały statystycznie istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia problemów z układem naczyniowym w porównaniu z placebo [poziom dowodów: 1a]; - podawanie alfuzosyny, doksazosyny, tamsulozyny lub terazosyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem IFIS (śródooperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki, ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome) [poziom dowodów: 1a]; - zaburzenia wytrysku są znacznie częstsze w przypadku alfa-1-blokerów niż w przypadku placebo, szczególnie w przypadku bardziej selektywnych alfa-1-blokerów takich jak tamsulozyna i silodosyna [poziom dowodów: 1a]. <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się 5-ARI u mężczyzn z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość gruczołu krokowego >40 ml) [silna rekomendacja]; • Rekomenduje się informowanie pacjentów o powolnym początku działania 5-ARI [silna rekomendacja]; • Rekomenduje się stosowanie antagonistów receptora muskarynowego u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy w fazie napełniania [silna rekomendacja]; • Nie rekomenduje się stosowania leków antymuskarynowych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego u mężczyzn z objętością moczu zalegającego po m kcji >150 ml [słaba rekomendacja]; <p><u>Antagoniści receptorów muskarynowych (daryfenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, propiweryna,</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>solifenacyna, tolterodyna, chlorek trospium</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monoterapia lekami przeciwmuskarynowymi może znacznie poprawić parcia naglące, UUI (nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem, ang. Urgency Urinary Incontinence) i zwiększoną częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia [poziom dowodów: 2]; - monoterapia antymuskarynowa może wiązać się ze zwiększoną PVR (objętością moczu zalegającego po mikcji, ang. Post-Voided Residual) po leczeniu, ale ostra retencja jest rzadkim zdarzeniem u mężczyzn z wyjściową objętością PVR <150 ml [poziom dowodów: 2]. <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie agonistów beta-3 u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy w fazie napełniania pęcherza [słaba rekomendacja]; • Rekomenduje się stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z zaburzeniami erekcji lub bez [silna rekomendacja]; • Rekomenduje się proponowanie heksanu ekstrahowanego z <i>S. repens</i> mężczyznom z LUTS, którzy chcą uniknąć potencjalnych zdarzeń niepożądanych, szczególnie związanych z funkcjami seksualnymi [słaba rekomendacja]; • Należy poinformować pacjenta, że skuteczność może być niewielka [silna rekomendacja]; • Rekomenduje się proponowanie leczenia skojarzonego α1-blokerem i 5-ARI mężczyznom z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość gruczołu krokowego >40 ml) [silna rekomendacja]; • U pacjentów z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się leczenie skojarzone α1- adrenolitykiem z antagonistą receptora muskarynowego, jeśli złagodzenie objawów w fazie napełniania było niewystarczające pomimo stosowania monoterapii którymkolwiek z leków [silna rekomendacja]; <p><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + antagoniści receptorów muskarynowych):</u></p> <p>tamsulozyna + solifenacyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona jest skuteczna w poprawie zaburzeń QoL związanych z LUTS [poziom dowodów: 2]; - terapia skojarzona jest skuteczniejsza w zmniejszeniu parcia naglącego, UUI, częstości oddawania moczu, nokturii lub IPSS w porównaniu z alfa-1-blokerami lub samym placebo [poziom dowodów: 2]; - działania niepożądane obu klas leków obserwuje się w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem alfa-1-blokerów i leków przeciwmuskarynowych [1]; - istnieje małe ryzyko wystąpienia AUR po zastosowaniu alfa-1-blokerów i leków przeciwmuskarynowych u mężczyzn, o których wiadomo, że objętość moczu PVR wynosi <150 ml [poziom dowodów: 2]. <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się leczenia skojarzonego mężczyznom z objętością moczu pozostającą po mikcji >150 ml [słaba rekomendacja]; • Rekomenduje się leczenie skojarzone α1-blokerem z mirabegronem u pacjentów z przetrwałym LUTS z objawami w fazie napełniania po leczeniu α1-blokerem w monoterapii [słaba rekomendacja]. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: zgodnie ze zmodyfikowaną metodologią GRADE.</i></p>
<p>CUAJ 2022 (Kanada) <i>Konflikt interesów:</i> <i>Brak konfliktów</i> <i>Źródło finansowania:</i> <i>Brak informacji</i></p>	<p><u>Rekomendacje Kanadyjskiego Towarzystwa Urologicznego (Canadian Urological Association, CUA) z 2022 r. dotyczące objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn - łagodny rozrost prostaty.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane są alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna, silodosyna) jako opcja terapeutyczna pierwszego rzutu dla mężczyzn z dolegliwościami objawowymi związanymi z BPH, którzy chcą leczenia (silna rekomendacja, poziom dowodów A). • Rekomendowane są 5-ARI (dutasteryd i finasteryd) jako właściwe i skuteczne w leczeniu pacjentów z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego (silna rekomendacja, poziom dowodów A). • Rekomenduje się terapię skojarzoną (alfa-bloker i 5-ARI) jako odpowiednią i skuteczną terapię u pacjentów z objawowym LUTS związanym z powiększeniem gruczołu krokowego (> 30 cm³) (silna rekomendacja, poziom dowodów B). • Zaleca się, aby pacjenci z powodzeniem leczenia terapią skojarzoną mieli możliwość odstawienia alfa-blokera. W przypadku nawrotu objawów, należy wznowić podawanie alfa-blokera (silna rekomendacja, poziom dowodów B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się leki przeciwmuskarynowe i agonistów beta-3 w leczeniu głównych objawów upośledzenia gromadzenia moczu i BPH, z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znaczną przeszkodą podpęcherzową i/lub podwyższonym PVR (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów C). Leki przeciwmuskarynowe (leki antycholinergiczne) i agonści beta-3 pozwalają uzyskać poprawę w LUTS u mężczyzn (z BPH i bez BPH), w tym zmniejszenie częstości występowania epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego i parcia. Rekomenduje się połączenie alfa-blokerów z lekami przeciwmuskarynowymi w leczeniu LUTS/BPH u mężczyzn z mikcją i objawami zalegania i nieskuteczności monoterapii alfa-blokerami (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów B). Rekomenduje się monoterapię długodziałającymi inhibitorami fosfodiesterazy (PDE5I) u mężczyzn z LUTS i zaburzeniami erekcji (silna rekomendacja; poziom dowodów B). Rekomenduje się desmopresynę jako opcję terapeutyczną u mężczyzn z LUTS/BPH z nokturią w wyniku nocnego wielomoczu (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów B). Nie zaleca się fitoterapii w standardowym leczeniu MLUTS/BPH (silna rekomendacja, poziom dowodów B). <p><i>Poziom dowodów naukowych, siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>AUA 2021 (USA) Konflikt interesów: wszyscy eksperci zaangażowani w tworzenie tego dokumentu złożyli oświadczenia dotyczące potencjalnego konfliktu interesów – część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów. Źródło finansowania: finansowanie wytycznych zostało zapewnione przez AUA; członkowie panelu nie otrzymywali wynagrodzenia za swoją pracę.</p>	<p><u>Leczenie objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego</u></p> <p>Alfa-1-blokery:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecany jest jeden z następujących alfa-blokerów jako opcja leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS/BPH: alfuzosyna, doksazosyna, silodosyna, tamsulozyna lub terazosyna (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A); podczas przepisywania alfa-blokera celem leczenia LUTS/BPH, wybór powinien opierać się na wieku pacjenta, chorobach współistniejących oraz brać pod uwagę różne objawy niepożądane (np. dysfunkcja wytrysku, zmiany ciśnienia krwi) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A). <p>Inhibitory 5-alfa-reduktazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu złagodzenia objawów, monoterapia 5-ARI (dutasteryd, finasteryd) powinna być stosowana jako opcja leczenia u pacjentów z LUTS/BPH z przerostem gruczołu krokowego (objętość >30 cm³), stężeniem antygenu PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnym powiększeniem prostaty w badaniu palpacyjnym (DRE) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B); 5-ARI w monoterapii lub w połączeniu z alfa-blokerami są zalecane jako opcja leczenia w celu zapobiegania progresji LUTS/BPH i/lub zmniejszenia ryzyka zatrzymania moczu i konieczności przyszłej operacji związanej z prostatą (rekomendacja silna; siła dowodów: klasa A); przed rozpoczęciem leczenia 5-ARI lekarze powinni poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi, pewnych rzadkich fizycznych działań niepożądanych i niskim ryzyku wystąpienia raka prostaty (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C); można rozważyć 5-ARI jako opcję terapeutyczną w celu zmniejszenia krwawienia śródoperacyjnego oraz konieczności transfuzji krwi w okresie około- lub pooperacyjnym po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. transurethral resection of the prostate, TURP) lub innej interwencji chirurgicznej w przypadku BPH (opinia eksperta). <p>Inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE5):</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z LUTS/BPH, niezależnie od współistniejących zaburzeń erekcji, należy rozważyć zastosowanie 5 mg tadalafilu na dobę jako opcję leczenia. (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B). <p>Terapie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> połączenie 5-ARI z alfa-blokerem powinno być oferowane jako opcja terapeutyczna tylko pacjentom z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego, ocenianym na podstawie objętości gruczołu krokowego >30 cm³ w badaniu obrazowym, PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnego palpacyjnie przerostu prostaty w DRE (rekomendacja silna; siła dowodów: klasa A); leki antycholinergiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem, mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomendacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); beta-3-blokery w połączeniu z alfa-adrenolitykiem mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomendacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); klinicyści nie powinni oferować połączenia niskich dawek tadalafilu w wysokości 5 mg dziennie z alfa-

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>blokerami w leczeniu LUTS/BPH, ponieważ nie dają żadnych dodatkowych korzyści w łagodzeniu objawów w porównaniu z którymkolwiek z tych leków w monoterapii (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A (wysoki) – dla badań poprawnie przeprowadzonych i randomizowanych badań klinicznych lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych ze spójnymi wynikami, B (umiarkowany) - dla badań randomizowanych z pewnymi ograniczeniami proceduralnymi lub pod względem możliwości uogólnienia wniosków lub dla badań obserwacyjnych umiarkowanej jakości ze spójnymi wynikami, C (niski) – dla badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami/ograniczoną możliwością uogólnienia wniosków/bardzo małą liczebnością próby lub dla badań obserwacyjnych, które są niespójne, mają małą liczebność próby/mają inne ograniczenia, które potencjalnie utrudniają interpretację danych lub zaburzają dane)</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Rekomendacja silna – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są znaczne. Rekomendacja umiarkowana – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są umiarkowane. Rekomendacja warunkowa - dowody wskazują, że nie ma widocznych korzyści lub szkód netto lub gdy bilans pomiędzy korzyściami a ryzykiem jest niejasny.</p>
<p>NICE 2010 - aktualizacja 2015⁷ (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p><u>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2010 r. (aktualizacja w 2015 r.) dotyczące objawów dolnych dróg moczowych u mężczyzn</u></p> <p>Wytyczne z 2010 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne jest zalecane tylko mężczyznom z uciążliwymi LUTS, gdy konserwatywne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie; • Należy uwzględnić choroby współistniejące i obecne leczenie, podejmując decyzje o leczeniu farmakologicznym mężczyzn z LUTS; • Alfa-blokery są rekomendowane (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna) u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS; • Leki antycholinergiczne są rekomendowane u pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza; • Inhibitory 5-alfa-reduktazy są rekomendowane u pacjentów z LUTS, z powiększonym gruczołem krokowym powyżej 30 g lub podwyższonym poziomem PSA powyżej 1,4 µg/ml, z dużym ryzykiem progresji (np. starsze osoby); • Terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomendowana jest u pacjentów z uciążliwym umiarkowanym do ciężkich LUTS i gruczołem krokowym powiększonym do 30 g lub PSA powyżej 1,4 µg/ml; • Terapia skojarzona alfa-blokerem i lekiem antycholinergicznym jest rekomendowana u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem; • Diuretyk rekomenduje się stosować późnym popołudniem u pacjentów z wielomoczem nocnym; • Doustna desmopresyna jest rekomendowana u pacjentów z wielomoczem nocnym jeżeli inne leczenie jest nieskuteczne lub przeciwwskazane: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomenduje się pomiar stężenia sodu w surowicy 3 dni po pierwszej dawce. Jeśli stężenie sodu w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy przerwać leczenie desmopresyną. ○ Stany chorobowe, które mogą powodować objawy poliurii nocnej, obejmują cukrzycę, moczówkę prostą, niewydolność kory nadnerczy, hiperkalcemię, niewydolność wątroby, wielomoczną niewydolność nerek, przewlekłą niewydolność serca, obturacyjny bezdech, obrzęki zależne, odmiedniczkowe zapalenie nerek, przewlekły zastój żylny, anemię sierpowatokrwinkową. ○ Leki, które mogą powodować objawy poliurii nocnej to: blokery kanału wapniowego, leki moczopędne i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). <p>Aktualizacja wytycznych w 2015 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie rekomenduje się inhibitorów 5-fosfodiesterazy, chyba że w ramach badań klinicznych. <p><u>Poziom dowodów naukowych, siła rekomendacji: nie podano</u></p>

⁷ Zgodnie ze stanowiskiem NICE z maja 2023 wytyczne te wymagają aktualizacji <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>. Ponadto zgodnie z raportem NICE z 2019 r., wytyczne powinny oceniać terapię skojarzoną z solifenacyną i mirabegronem <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97/resources/2019-surveillance-of-lower-urinary-tract-symptoms-in-men-management-nice-guideline-cg97-pdf-9027480778693>

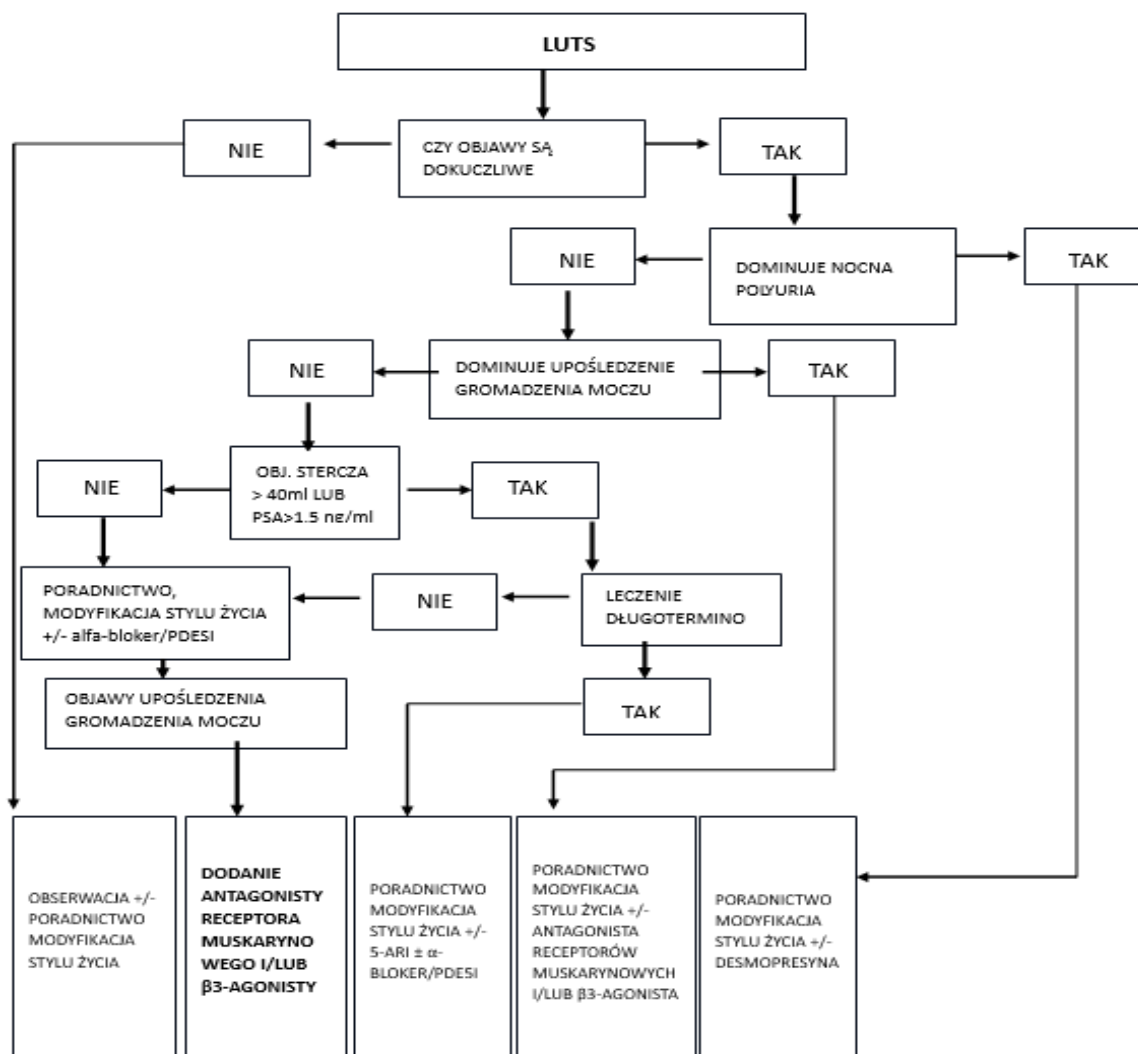
Skróty: 5-ARI - inhibitory 5-alfa reduktazy; ARA – antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych; AUR – ostre zatrzymanie moczu; BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego; DRE – badanie prostaty palcem przez odbyt; IFIS – śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy; IPSS - International Prostate Score System; LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych; Qmax - zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu; QoL – jakość życia; PSA – swoisty antygen prostaty; PVR – objętość moczu zalegającego po mikcji; TURP – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego; UUI – nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem

W leczeniu dorosłych pacjentów z dolegliwościami dolnych dróg moczowych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego rekomendowane są: inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI), adrenolityki alfa 1 (A-1-ADRN), leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych, desmopresyna, inhibitory fosfodiesterazy-5, preparaty pochodzenia roślinnego (fitoterapia). Leczenie farmakologiczne stosowane jest do momentu wystąpienia progresji choroby kwalifikującej się do leczenia zabiegowego.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2019 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z dolegliwościami dolnych dróg moczowych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, zalecają inhibitory 5-alfa-reduktazy oraz alfa-1-adrenolitykami w tym między innymi tamsulozynę.

Wszystkie odnalezione zagraniczne wytyczne zalecają w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego stosowanie wnioskowanego skojarzenia α 1- adrenolityka (w tym tamsulosyny) i antagonisty receptora muskarynowego (w tym solifenacyny) u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem. Wytyczne nie odnoszą się do zaleceń stosowania skojarzenia tych substancji w jednym preparacie bądź w postaci terapii złożonej z dwóch osobnych preparatów oraz do związanego z tym compliance.

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2023 r. u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomendują leczenie skojarzone α 1- adrenolitykiem i antagonistą receptora muskarynowego (w tym wnioskowane skojarzenie solifenacyny z tamsulosyny), jeśli złagodzenie objawów w fazie napełniania było niewystarczające pomimo stosowania monoterapii którymkolwiek z leków. Kandyjskie wytyczne Canadian Urological Association Journal (CUAJ), z 2022 r. w leczeniu objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego zalecają alfa-1-blokery, w tym także tamsulozynę, inhibitory 5-alfa-reduktazy, inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE5) oraz terapie skojarzone połączenie 5-ARI z alfa-blokerem, leki antycholinergiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem oraz beta-3-blokery w połączeniu z alfa-adrenolitykiem. Brytyjskie wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2010 r. uaktualnione w 2015 r. we wnioskowanej populacji również zalecają terapię skojarzoną alfa-blokerem i lekiem antycholinergicznym u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem obok innych metod leczenia takich jak: alfa-blokery w tym tamsulosyny, leki antycholinergiczne, inhibitory 5-alfa-reduktazy, terapię skojarzoną alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy oraz doustną desmopresynę.



Rysunek 1 Postępowanie lecznicze w przypadku LUTS u mężczyzn na podstawie EAU 2023

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 826), obecnie finansowane w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ze środków publicznych w Polsce refundowane są leki dostępne w aptece na receptę (lista A1):

- z grupy limitowej 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne:
 - silodosinum - zakres wskazania: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn; poziom odpłatności: 30%;

- alfuzosini hydrochloridum, tamsulosini hydrochloridum, tamsulosinum - zakres wskazania: przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt;
- doxazosini mesilas, doxazosinum, terazosinum - zakres wskazania: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji lub przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: 30% lub ryczałt;
- z grupy limitowej 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy:
 - dutasteridum - zakres wskazania: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; poziom odpłatności: 30%;
 - finasteridum - zakres wskazania: przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt;
- z grupy limitowej 75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu:
 - solifenacinum - zakres wskazania: zespół pęcherza nadreaktywnego; poziom odpłatności 30%,
 - tolterodini hydrogenotartras, tolterodini tartras - zakres wskazania: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym; poziom odpłatności: 30%.

Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy zawierający w swoim składzie solifenacynę i tamsulosynę⁸. Substancje te są refundowane jedynie w postaci osobnych produktów⁹. Produkty lecznicze zawierające solifenacynę są finansowane ze środków publicznych jedynie w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego. Produkty zawierające tamsulosynę refundowane są obecnie w przerście gruczołu krokowego. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) oraz objawów pęcherza nadreaktywnego (OAB). Politerapia w postaci dwóch leków tamsulozyny i solifenacyny jest zalecana i refundowana u pacjentów, u których zdiagnozowano zarówno objawy związane z przeszkodą podpęcherzową (BPH) czyli z fazą opróżniania pęcherza oraz objawy podrażnieniowe związane z fazą napełniania pęcherza (OAB).

Od 1 lipca 2023 r. w ramach grupy limitowej 76.1, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokery receptora alfa-adrenergicznego w skojarzeniu z inhibitorami 5-alfa reduktazy, refundowany jest inny złożony produkt leczniczy zawierający w swoim składzie dutasteryd i tamsulozynę – Findarts Duo (zakres wskazania: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; poziom odpłatności: 30%)¹⁰.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg przyjmowanymi jako oddzielne leki	<i>(...) jako komparatory dla produktu leczniczego Solitombo® (leku złożonego z solifenacyny i tamsulosyny), stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, rozpatrzono wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej.</i>	W opinii analityków Agencji wybór komparatora tj. politerapii w postaci solifenacyny i tamsulosyny przyjmowanymi dla wnioskowanej technologii jest zasadny. W czasie pracy nad raportem nie otrzymano opinii

⁸ Solitombo 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie URPL jest lekiem generycznym. Inne generyki: Ranlosin Duo, Solifenacin succinate + Tamsulosin hydrochloride Adamed 6 mg + 0,4 mg, Tamsunorm Combi. Produktem oryginalnym, którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP wygasło z dniem 10.08.2020 r., był lek Vesomni, zarejestrowany we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii

⁹ Najtańsze prezentacje o wiekości opakowania 30 tabl./kaps.: Beloflow, tabl. powł., 5 mg (Solifenacini succinas) 30 szt. UCZ=9,99 PLN, Fokusin (Tamsulosini hydrochloridum), kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg 30 szt. UCZ=10,69 PLN.

¹⁰ Ponadto we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia – BPH). Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zarejestrowany jest złożony produkt leczniczy Duodart (0,5 mg dutasteredu i 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku). Oceniany przez Agencję w 2013 r., otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1049>.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, produkt leczniczy Solitombo® zalecany jest do stosowania w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Stosowanie solifenacyny lub tamsulosyny w monoterapii wykluczono zatem z puli potencjalnych komparatorów do porównania ze złożonym produktem leczniczym Solitombo®. Jest to także zgodne z podejściem analityków AOTMiT, którzy w analizie weryfikacyjnej dla leku złożonego z dutasterydu i tamsulosyny (Duodart®) stwierdzili, że nie ma potrzeby porównywania dutasterydu i tamsulosyny z jakąkolwiek monoterapią</p> <p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem prostaty i LUTS zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej, złożonej z dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania, w zależności od tego jakie objawy dominują u pacjenta.</p> <p>Terapia skojarzona alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomendowana jest w przypadku mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego LUTS, powiększeniem gruczołu krokowego (>30 lub 40 cm³ w zależności od wytycznych) i zwiększonym ryzykiem progresji choroby. Ze względu na powolne działanie, inhibitory 5-alfa-reduktazy nadają się tylko do długotrwałego leczenia; a widoczne efekty obniżenia objętości prostaty mogą być obserwowane dopiero po kilku miesiącach terapii.</p> <p>Z kolei terapia skojarzona alfa-1-blokerem + antagonistą receptorów muskarynowych (np. tamsulosyna + solifenacyna) jest zalecana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami objawów upośledzenia gromadzenia moczu (parcie na mocz, częstomocz, nokturia), jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości. Wynika to z faktu, że antagoniści receptorów muskarynowych (np. solifenacyna) wykazują korzystne działanie w zaburzeniach fazy napęczenia i opróżniania pęcherza: zmniejszają liczbę epizodów oddawania moczu, liczbę parć naglących i częstości oddawania moczu.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, z grona komparatorów dla złożonego produktu leczniczego Solitombo® wykluczono schematy zawierające inhibitory alfa-5 reduktazy z uwagi na inny mechanizm działania od antagonistów receptorów muskarynowych, ponieważ zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leki te są stosowane w innej niż wnioskowana subpopulacji pacjentów z objawami łagodnego rozrostu prostaty.</p> <p>Produkt leczniczy Solitombo® będzie stosowany w praktyce klinicznej jako zamiennik w miejsce aktualnie stosowanej politerapii tj. stosowania solifenacyny i tamsulosyny w postaci osobnych produktów leczniczych. W uwagi na fakt, że w Polsce solifenacyna jest dostępna i refundowana jedynie w postaci produktów o mocy 5 mg i 10 mg założono, że wnioskowany produkt złożony Solitombo® (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek, 6 mg + 0,4 mg) będzie zastępował politerapię obydwoma lekami stosowanymi w możliwie najbardziej zbliżonej dawce, tj. solifenacynę w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.</p> <p>Z grona komparatorów dla Solitombo® wykluczono ponadto inne złożone produkty lecznicze zawierające solifenacynę i tamsulosynę, tj. Ralasin Duo® oraz Tamsunorm Combi®, ponieważ nie są one aktualnie refundowane w Polsce jak również nie są poddawane ocenie przez AOTMiT, zatem nie należy spodziewać się aby w niedalekiej przyszłości uzyskały refundację. Z uwagi na fakt, że są dopuszczone do obrotu w Polsce niedawno (w 2022 roku), to ich udział w runku leków jest najprawdopodobniej jeszcze minimalny.</p>	<p>ekspertów Agencji, dotyczących wyboru komparatora.</p> <p>Wszystkie odnalezione zagraniczne wytyczne rekomendują stosowanie skojarzenia α1-adrenolityka z antagonistą receptora muskarynowego we wnioskowanym wskazaniu. Najnowsze wytyczne wskazują, aby dodać do terapii antagonistę receptora muskarynowego i/lub β3-agonistę po niepowodzeniu stosowania α-blokeru/PDESI w monoterapii.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Solitombo (6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), zawierającego solifenacynę bursztynianu i tamsulosynę chlorowodorku, w porównaniu do wybranego komparatora – solifenacyny bursztynianu w dawce 5 mg i tamsulosyny chlorowodorku w dawce 0,4 mg, podawanych w odrębnych produktach, w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napelnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (rozdział 2.4 AKL wnioskodawcy)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	-
Interwencja	Podanie leku złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku (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 napelnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, 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. 	Odnalezione badanie, które jest źródłem danych na temat wnioskowanej interwencji odnosi się do leku oryginalnego Vesomni, a nie leku generycznego Solitombo, który jest przedmiotem niniejszej analizy.
Komparatory	Politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 5 mg i tamsulosyną chlorowodorku w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki.	<ul style="list-style-type: none"> politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 10 mg i tamsulosyną chlorowodorku w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki; komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji 	-
Punkty końcowe	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia, profilu bezpieczeństwa oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: adherence, compliance, persistence*.	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> o badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; • badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> o badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; • badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • badania kliniczne; • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. <p><u>Badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); • meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze; • opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • opracowania uwzględniające badania kliniczne; • opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; • przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; • oceniające efektywność kosztową; • przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro <p><u>Badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); • opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu. 	-

* Autorzy analizy dopuścili włączenie badań dotyczących parametrów adherence, compliance i persistence w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnym wzrostem gruczołu krokowego, w których stosowano leki inne niż wnioskowane, ale które dotyczyły powyższych parametrów dla dowolnego produktu złożonego w porównaniu z jego składowymi stosowanymi w politerapii.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library oraz medycznych serwisach internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), przeszukano również systemy baz danych, takie jak: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 17 lutego 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków metodą ciągu prób i korekt. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy przeprowadzili aktualizację wyszukiwania w dniu 8.08.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z komparatorem.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono w ramach analizy głównej jedno randomizowane badanie kliniczne:

- NEPTUNE (NCT01018511) uwzględniające porównanie skojarzenia solifenacyna 6 mg i tamsulosyny 0,4 mg (Vesomni), a także skojarzenia solifenacyna 9 mg i tamsulosyna 0,4 mg, z monoterapią tamsulosyną 0,4 mg i z placebo

oraz jedno nierandomizowane badanie kliniczne:

- NEPTUNE II (NCT01021332), będące otwartą przedłużoną fazą badania NEPTUNE, w którym możliwe było dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta, uwzględniające ocenę skojarzenia solifenacyny w dawce 6 mg lub 9 mg z tamsulosyny w dawce 0,4 mg.

Ponadto jako dodatkowe dowody naukowe do analizy włączono:

- EUROPA, badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg,
- SATURN, randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo¹¹

W analizie wnioskodawcy wzięto pod uwagę także jedno badanie pierwotne, na podstawie którego przeprowadzono porównanie pośrednie¹²:

- badanie Kaplan 2009/2013 – dotyczące leczenia mężczyzn z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną. W analizowanych grupach porównywano stosowanie solifenacyny (5 mg) w skojarzeniu z tamsulosyną (0,4 mg) z monoterapią tamsulosyną podawaną z placebo.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki 3 badań retrospektywnych, w których analizowano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. adherence), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. compliance) i wytrwałość w leczeniu (ang. persistence):

- Drake 2017 – leczenie produktem złożonym (w postaci jednej tabletki) zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy (solifenacyna lub tolterodyna) lub inhibitor 5 α -reduktazy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy w formie osobnych produktów,
- Landeira 2020 – leczenia produktem złożonym (FDC, ang. fixed-dose combination) zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy (w tym także połączenie solifenacyny i tamsulosyny) o ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce,
- Eisen 2020 – leczenia produktem złożonym (FDC, ang. fixed-dose combination) zawierającym dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i inhibitora 5 α -reduktazy.

Charakterystyka badań została opisana w rozdziale 16.4 AKL wnioskodawcy. Wyniki badań opisane są w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych, w tym 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Li 2015, Gong 2015, Song 2020) i 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy (Dimitropoulos 2015, Pang 2021, AHRQ 2015-2016). W analizie omówiono tylko te przeglądy (Li 2015 i Dimitropoulos 2015),

¹¹ Badanie określone przez wnioskodawcę jako badanie o niższej wiarygodności.

¹² Pozostałe dwa badania odnalezione przez wnioskodawcę Elbadry 2020 i Yun 2014 nie zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z uwagi odmiennie raportowane lub nieodpowiednio raportowane punkty końcowe oraz z uwagi na zbyt krótki okres leczenia i obserwacji w porównaniu do badania o akronimie NEPTUNE. Ich wyniki nie zostały zatem przedstawione w niniejszej analizie (rozdział 7 AKL wnioskodawcy).

które dotyczą wnioskowanej technologii tj. produktu złożonego (FDC, ang. fixed-dose combination) zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg.

W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie wymienione powyżej badania, które włączono przez wnioskodawcę do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę randomizowanego (RCT) badania NEPTUNE dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w postaci doustnej z systemem kontrolowanego wchłaniania (ang. Oral Control Absorption System, OCAS) w stałej dawce, w porównaniu z placebo i w porównaniu z monoterapią tamsulosyny oraz charakterystykę badania NEPTUNE II stanowiącego długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego, zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, będące przedłużeniem badania NEPTUNE.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NEPTUNE (NCT01018511) (Kerrebroeck 2013, Drake 2013*, Drake 2011*, Drake 2012*, Drake 2016, Hakimi 2017, Herdman 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Europe B.V.</p>	<p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w doustnym systemie kontrolowanego wchłaniania w stałej dawce, w porównaniu z placebo i w porównaniu z monoterapią tamsulosyną.</p> <p><u>Typ badania:</u> randomizowane (RCT), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (112 ośrodków w 13 krajach), badanie III fazy, prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS <i>non-inferiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa badana I: produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg grupa badana II: tamsulosyna 0,4 mg (monoterapia) grupa badana III: produkt złożony solifenacyna 9 mg i tamsulosyny 0,4 mg <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 tygodni (od stycznia 2010 roku do marca 2011 roku)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 45 lat; objawy w fazie napełniania pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, rozpoznane jako objawy ze strony dolnych dróg moczowych, związane z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego trwające ≥ 3 miesiące; całkowity wynik w międzynarodowym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów prostaty (IPSS) ≥ 13; maksymalny przepływ moczu $\geq 4,0$ ml/s i $\leq 12,0$ ml/s, z objętością moczku ≥ 120 ml podczas swobodnego przepływu; częstotliwość oddawania moczu ≥ 8 i co najmniej 2 epizody parcia naglącego o natężeniu 3. lub 4. stopnia w Skali Natężenia Naglących Odczuć Pacjenta w dzienniczku mikcji z 3 dni (przed randomizacją); pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objętość resztkowa moczu zalegająca po mikcji (> 150 ml); gruczoł krokowy o szacowanej masie ≥ 75 ml, oceniany za pomocą ultrasonografii przezpęcherzowej lub przezodbytnicznej; dowód objawowej infekcji dróg moczowych. <p><u>Liczba pacjentów (N=1 334¹³):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa badana I: 339 grupa badana II: 327 grupa badana III: 327 grupa kontrolna/placebo: 341 (około 55,8% była leczona z powodu występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego wzrostu gruczołu krokowego, głównie α-blokerami) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. International Prostate Score System, IPSS); wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. Total Urgency and Frequency Score, TUFS). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby wkładek w ciągu 24 godzin); jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L;

¹³ w tym 1 328 pacjentów włączonych do badania: grupa badana I: 337, grupa badana II: 326, grupa badana III: 324, grupa kontrolna/placebo: 341

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>(49,2%), przed 2-tygodniowym placebo <i>run-in period</i>)</p> <p>Badanie ukończyło 1 199 pacjentów.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 65,4 lata</p> <p><u>Pacjenci utraceni z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa badana I - 39 pacjentów (11,6%): niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych (n=7), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=11), zdarzenia niepożądane (n=13), nieprzestrzeganie protokołu (n=7), brak skuteczności (n=1); grupa badana II: 32 pacjentów (9,8%): niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych (n=7), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=5), zdarzenia niepożądane (n=8), nieprzestrzeganie protokołu (n=8), brak skuteczności (n=1), inne przyczyny (n=2); grupa badana III - 32 pacjentów (9,9%): niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych (n=3), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=9), zdarzenia niepożądane (n=10), nieprzestrzeganie protokołu (n=8), brak skuteczności (n=2); grupa kontrolna/placebo - 26 pacjentów (7,6%): niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych (n=6), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=6), zdarzenia niepożądane (n=5), nieprzestrzeganie protokołu (n=5), brak skuteczności (n=4). 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w Skali Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. The Patient Global Impression, PGI) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinicysty (ang. The Clinical Global Impression, CGI); profil bezpieczeństwa
<p>NEPTUNE II NCT01021332 (Drake 2015, Drake 2013*, Drake 2014*, Kaplan 2016, Drake 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Europe B.V.</p>	<p><u>Cel badania:</u> długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego, zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg</p> <p><u>Typ badania:</u> otwarte, wielośrodkowe badanie fazy III, będące kontynuacją badania NEPTUNE</p> <p><u>Hipoteza:</u> -</p> <p><u>Interwencja:</u> produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg przez 4 tygodnie, a następnie produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg lub solifenacynę 9 mg i tamsulosynę 0,4 mg¹⁴,</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 40 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 12-tygodniowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania o akronimie NEPTUNE; pozostałe kryteria włączenia analogiczne jak w badaniu NEPTUNE. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> każda znacząca objętość moczu pozostała po mikcji (>150 ml); schorzenie lub stan, które w ocenie badacza uniemożliwia włączenie pacjenta do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> (N=1 067¹⁵, 88,9% pacjentów, którzy ukończyli badanie NEPTUNE): Mężczyźni w wieku ≥45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, niewystarczająco odpowiadający na leczenie α-blokerem w monoterapii, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie NEPTUNE.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 65,1 lata</p> <p><u>Pacjenci, którzy przerwali leczenie:</u> 106 pacjentów (9,9%):</p> <ul style="list-style-type: none"> n=43 (4,0%) - powodu zdarzeń niepożądanych, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzystwa Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. International Prostate Score System, IPSS); całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. Total Urgency and Frequency Score, TUFS); zmiana objętości pozostałości po mikcji; zmiana maksymalnego natężenia przepływu moczu; zmiana średniego natężenia przepływu moczu. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana

¹⁴ pacjenci mogli poprosić o zmianę schematu dawkowania podczas każdej kolejnej wizyty

¹⁵ 1 066 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ocenianej terapii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • n=23 (2,2%) - wycofanie zgody na udział w badaniu • n=19 (1,8%) - braku skuteczności 	<p>średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby stosowanych wkładek w ciągu 24 godzin);</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L; • profil bezpieczeństwa.

*suplement

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.1 AKL wnioskodawcy oraz w tabeli w rozdziale 16.4 AKL wnioskodawcy.

Ponadto analiza efektywności praktycznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę w skojarzeniu z tamsulosyną została przeprowadzona w oparciu o wyniki nieinterwencyjnego, niekontrolowanego (obserwacyjnego), wielośrodkowego badania EUROPA¹⁶. Celem badania była ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life, HRQoL) i zadowolenia z leczenia produktem złożonym (Vesomni) zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg w skojarzeniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg (okres obserwacji 52 tygodnie). Populację stanowili mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszącymi łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niewystarczająco leczeni za pomocą monoterapii α -blokerem (tamsulosyna) i/lub inhibitorem 5 α -reduktazy (n=589). W badaniu oceniano zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life, HRQoL) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia, oceniana za pomocą podskali objawów kwestionariusza OAB-q (pierwszorzędowy punkt końcowy). Szczegółowy opis badania i wyniki przedstawiono w rozdziale 6.2 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis badania SATURN i wyniki wnioskodawca przedstawił w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił także wnioski z opracowań wtórnych dotyczących stosowania solifenacyny i tamsulosyny u pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych: Li 2015, Gong 2015, Song 2020, Dimitropoulos 2015 oraz Pang 2021. Wyniki omówionych w analizie wnioskodawcy przeglądów przedstawiono w rozdziale 10.2 AKL wnioskodawcy.

Omówiono także charakterystykę i wyniki 3 badań dotyczących oceny parametrów obrazujących stopień przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania produktu złożonego w populacji pacjentów cierpiących z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Były to retrospektywne, obserwacyjne badania kohortowe. W badaniu Drake 2017 populacja obejmowała mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, porównywano produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy lub inhibitor 5 α -reduktazy (n=665) z terapią skojarzoną obejmującą podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy (n=1 226). W badaniu Landeira 2020 udział wzięli mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, porównywano produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy (n=790) z terapią skojarzoną obejmującą podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce (n=209). Natomiast w badaniu Eisen 2020 u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego porównywano stosowanie produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę (n=86 057) z terapią skojarzoną obejmującą podawanie α -blokeru i inhibitora 5- α reduktazy w dowolnej dawce (n=141 667).

¹⁶ Badanie efektywności rzeczywistej – Real-World-Evidence, (RWE)

Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy, szczegółowy opis badań przedstawiono w rozdziale 19.5 AKL wnioskodawcy.

SKALE

Opis wszystkich skal stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej zamieszczono w rozdziale 16.13 AKL. Poniżej przedstawiono opis skali IPSS i skali TUFSS, których wyniki stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe badania NEPTUNE.

Skala IPSS (ang. International Prostate Score System)

Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny stopnia nasilenia LUTS wynikających z BPH jest IPSS, pozwalający również na ocenę jakości życia (ang. Quality of Life; QoL). Kwestionariusz IPSS powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. American Urological Association Symptom Index; AUA-SI) i został przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Kwestionariusz może stanowić pomoc przy wyborze postępowania leczniczego (obserwacja, farmakoterapia, leczenie zabiegowe) oraz w prognozowaniu progresji choroby (ryzyka zatrzymania moczu). Słabszą stroną kwestionariusza jest możliwy brak korelacji z obiektywnymi badaniami, jak przepływ cewkowy czy też zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji. Kwestionariusz IPSS zawiera siedem pytań dotyczących zarówno fazy opróżniania jak i napełniania pęcherza moczowego oraz jedno pytanie dotyczące jakości życia w aspekcie oddawania moczu, które jest pytaniem kwalifikującym do zmiany taktyki postępowania leczniczego, np. do zastosowania leczenia zabiegowego.

Tabela 9 Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) i ocena jakości życia.

Pytanie	Odpowiedź
1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza oddaniu moczu?	0 – nigdy 1 – mniej niż raz na pięć razy 2 – mniej niż połowa przypadków 3 – około połowa przypadków 4 – ponad połowa przypadków 5 – prawie zawsze
2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie moc w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu?	
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował Pan przerywany strumień moczu?	
4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	
5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan słaby strumień moczu?	
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wysiłać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu?	
7. Ile razy w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać, aby oddać moc w [w nocy]?	
Suma punktów IPSS =	
Ocena jakości życia (QoL)	
Jakby się Pan czuł gdyby dolegliwości ze strony układu moczowego utrzymywały się na stałym poziomie??	0 – świetnie 1 – dobrze 2 – raczej dobrze 3 – średnio 4 – raczej źle 5 – źle 6 – bardzo źle

Odpowiedzi na pytania punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik świadczy o nasileniu objawów – im większa suma punktów, tym dolegliwości są większe [1]-[5]:

- ≤ 7 punktów – nieznaczne nasilenie objawów / objawy nie występują lub są znikome; możliwe podjęcie decyzji o obserwacji lub leczeniu lekami ziołowymi,
- 8 – 19 punktów – umiarkowane nasilenie objawów; wskazanie do konsultacji urologicznej lub wdrożenia leczenia farmakologicznego,

• 20 – 35 punktów – znaczne/ciężkie nasilenie objawów; konieczne rozważenie leczenia zabiegowego. Przyjmuje się, że minimalna, klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty [6]. Zmiana pomiędzy wartością bazową i stwierdzoną w badaniu o dodatkowo 3 punkty to pogorszenie istotne klinicznie a obniżenie wyniku o 3 punkty świadczy o klinicznie istotnej poprawie w przypadku danego pacjenta.

Skala TUFS (ang. Total Urgency and Frequency Score)

TUFS jest miarą wychwytyjącą dwa ważne objawy związane z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu, pilność i częstotliwość, w jednym parametrze. TUFS wyprowadzono z 3-dniowych dzienników mikcji pacjentów, w których badani oceniali stopień parcia na mocz przy każdym oddaniu moczu zgodnie ze skalą PPIUS (0–4).

Skala Postrzegania przez Pacjenta Intensywności Parcia Naglącego (ang. The Patient Perception of the Intensity of Urgency Scale, PPIUS) jest walidowaną skalą wypełnianą jako część dzienniczka mikcji. W przypadku każdego epizodu mikcji i/lub nietrzymania moczu pacjentka oceniała stopień towarzyszącego parcia na mocz zgodnie z następującą 5-punktową kategoriową skalą:

- 0 - bez pilności;
- 1 - łagodna pilność;
- 2 - umiarkowana pilność;
- 3 - poważna pilna potrzeba;
- 4 - naglące nietrzymanie moczu.

TUFS oblicza się, dodając wyniki PPIUS dla każdej mikcji w dzienniczku mikcji pacjenta i dzieląc przez liczbę dni zapisanych w dzienniczku.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych NEPTUNE, SATURN oraz Kaplan 2009/2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Badanie NEPTUNE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen wg Cochrane Collaboration.

W badaniu SATURN ryzyko błędu określono na niskie w większości analizowanych domen. Wysokie/niejasne ryzyko błędu oceniono w domenie „Niekompletne dane”. Niejasne ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Selektywne raportowanie” i „Inne”.

Badanie Kaplan 2009/2013 charakteryzowało się niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w domenach: „Metoda randomizacji”, „Ukrycie kodu randomizacji” oraz „Selektywne raportowanie”. Niskie ryzyko błędu systematycznego wskazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Zaślepienie oceny efektów”. Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie „Niekompletne dane”.

Analicyści Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanych badań klinicznych (RCT)

Oceniany element	NEPTUNE	SATURN	Kaplan 2009/2013
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Wysokie/niejasne	Wysokie/niejasne
Selektywne raportowanie	Niskie	Niejasne	Niejasne
Inne	Niskie	Niejasne	Niskie

Wnioskodawca przedstawił także ocenę 3 badań retrospektywnych Drake 2017, Landeira 2020 oraz Eisen 2020 w oparciu o NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (skala NOS). Badania uzyskały wysoką ocenę. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych zamieszczono w rozdziale 16.10 AKL wnioskodawcy.

W badaniach jednoramiennych (NEPTUNE II i EUROPA) ocenę jakości przeprowadzono zgodnie z kryteriami NICE. Badania otrzymały 6 pkt w maksymalnie 8 pkt skali NICE. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 16.11 AKL wnioskodawcy.

Ocenę przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdz. 16.12 AKL. Wiarygodność większości przeglądów oceniono na krytycznie niską, z wyjątkiem Pang 2021 gdzie końcowa ocena jakości metodologicznej wykazała umiarkowaną jakość przeglądu systematycznego.

Szczegółowy opis skal na podstawie, których wnioskodawca oceniał badania w analizie klinicznej znajduje się w rozdziale 16.14 AKL wnioskodawcy.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 12 AKL wnioskodawcy):

1. W badaniu NEPTUNE zastosowanie podwójnego zaślepienia w badaniu spowodowało brak elastyczności dostosowywania dawkowania produktu złożonego, co z drugiej strony przekłada się na większą wiarygodność uzyskanych wyników: w przeszłości stosowanie leków antymuskarynowych u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych było ograniczone ze względu na obawy związane z rozwojem ostrego zatrzymania moczu lub zwiększeniem objętości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym po mikcji. Z badania NEPTUNE wykluczono pacjentów z wyjściową objętością moczu pozostałego po mikcji (ang. Postvoid Residual, PVR) >150 ml, ale konieczne są dodatkowe badania w celu ustalenia, czy ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu zwiększa się wraz ze wzrostem objętości moczu pozostałego po mikcji. Chociaż wyjściowa wielkość prostaty w badaniu NEPTUNE była ograniczona do <75 ml, badanie obejmowało mężczyzn z powiększoną prostatą. Powiększona prostata i nasilenie objawów znajdujące odzwierciedlenie w wyniku oceny z wykorzystaniem kwestionariusza IPSS, obserwowane na początku badania, są czynnikami ryzyka ostrego zatrzymania moczu; pacjentów można uznać za obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, pomimo ograniczenia objętości moczu pozostałego po mikcji;
2. Ograniczeniem badania NEPTUNE jest także zastosowanie kwestionariusza OAB-5D do oceny jakości życia, który nie został pierwotnie zaprojektowany do stosowania u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Chociaż wyniki niniejszego badania wskazują, że jest to przydatne narzędzie w tej populacji pacjentów, to jednak może nie obejmować wszystkich istotnych aspektów jakości życia lub może obejmować wymiary jakości życia związanej ze zdrowiem, które mężczyźni z wnioskowanej populacji nie uważają za szczególnie istotne.
3. Pomimo, że badania NEPTUNE i Kaplan 2009/2013 były zasadniczo zgodne pod względem kluczowych aspektów: projektu (badania randomizowane, w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo), długości okresu leczenia (po 12 tygodni), definicji oraz sposobu przedstawienia danych dla części punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz faktu, że uczestniczyli z nich dorośli pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, to jednak widoczne były pewne różnice pomiędzy ww. badaniami, z uwagi na które wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością i należy je interpretować z ostrożnością. (...)
4. W badaniu NEPTUNE II nie było grupy kontrolnej (badanie otwarte, jednoramienne); wszyscy pacjenci stosowali solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg przez pierwsze 4 tygodnie badania, ale później mogli dostosować dawkę w zależności od uzyskanych efektów terapii (tj. mogli przejść na wyższą dawkę leku). Wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję (tj. produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg) oraz produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg; niemniej jednak, w trakcie całego badania, jak i pod koniec trwania badania, zdecydowana większość pacjentów stosowała dawkę 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulosyny, co odpowiada ocenianej w ramach analizy interwencji wnioskowanej.
5. Zweryfikowano także ograniczenia badań dotyczących komparatora wykorzystanego do przeprowadzenia porównania pośredniego, Kaplan i wsp. 2009/2013, ze względu na rygorystyczne kryteria do badania włączono pacjentów starszych (średnia wieku to 65 lat) z większą liczbą chorób współistniejących niż mężczyźni uczestniczący w kluczowych badaniach dotyczących produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg oraz tamsulosynę w dawce 0,4 mg.
6. W badaniu EUROPA włączano pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którym przepisano produkt złożony zawierający solifenacynę oraz tamsulosynę z powodu niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię. Nie zastosowano jednak specyficznych kryteriów rozpoznania i nasilenia objawów, dlatego pacjentów nie stratyfikowano według stopnia nasilenia objawów; (...) w badaniu nie uwzględniono konkretnych powodów przerwania leczenia przez pacjentów.
7. W badaniu Drake 2017 około 40% mężczyzn kwalifikujących się do włączenia do badania otrzymywało sześć lub więcej innych rodzajów leków w dniu zaindeksowania w bazie danych (tj. data pierwszego przepisanego leku), dlatego trudno jest wyciągnąć wnioski na temat wpływu wygody z przyjmowania jednej

tabletki na ogólne wyniki; trudno wyciągnąć wnioski dotyczące rzeczywistych skutków polipragmazji na podstawie uzyskanych wyników, ponieważ pacjenci mogli otrzymywać inne metody leczenia schorzeń współistniejących; (...)

8. W badaniu Landeira rozpoznanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnego rozrostu gruczołu krokowego/pęcherza niereaktywnego nie było obligatoryjną częścią kryteriów włączenia do tego badania; (...)
9. W badaniu Eisen nie było dostępnych danych, pozwalających wykazać, czy pacjenci przyjmowali leki zgodnie z przepisaniem schematem leczenia; nie było dostępnych danych dotyczącej postawionej pacjentom diagnozy, ciężkości choroby i danych laboratoryjnych; (...)
10. Wnioskodawca wskazał też ograniczenia związane z uwzględnionymi w analizie przeglądami systematycznymi. Ograniczenia zidentyfikowane w ramach przeglądów uwzględnionych przez wnioskodawcę w analizie: Dimitropoulos i wsp. 2015, Li i wsp 2015, Gong i wsp. 2015, Pang i wsp. 2021, Song i wsp. 2020.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (wg. rozdziału 12 AKL wnioskodawcy):

1. Wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na opisane ograniczenia wynikające z potencjalnej heterogenności populacji. (...) badania wykazały, że przestrzeganie schematów dawkowania raz dziennie było znacznie lepiej odbierane przez pacjentów, co miało przełożenie na lepsze przestrzegane zaleceń lekarskich i lepszy efekt kliniczny w postaci redukcji dokuczliwych objawów niż wielokrotne dawkowanie. Jednak, do porównania pośredniego wykorzystano dwa badania kliniczne fazy III, gdzie pacjenci poddawani są ścisłej kontroli i monitorowaniu schematu leczenia więc ich wytrwałość w leczeniu (ang. persistence), przestrzeganie zaleceń (ang. adherence) i stosowanie się bądź podporządkowanie się zaleceniom lekarskich (ang. compliance) są wysokie. Przewagi produktu złożonego nad politerapią, należy spodziewać się więc w rzeczywistej praktyce klinicznej, ponieważ różnica w odniesieniu do wytrwałości oraz postępowaniu zgodnie z zaleceniami powinna przełożyć się na wyższą efektywność produktu złożonego.
2. Pomimo, że badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były zasadniczo zgodne pod względem kluczowych aspektów: projektu (badania randomizowane, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo), długości okresu leczenia (po 12 tygodni), definicji oraz sposobu przedstawienia danych dla części punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz faktu, że uczestniczyli z nich dorośli pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, to jednak widoczne były pewne różnice pomiędzy ww. badaniami, z uwagi na które wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością i należy je interpretować z ostrożnością.

Dodatkowe ograniczenia zweryfikowane przez analityków:

Ograniczeniem AKL jest fakt, iż jedynie około połowa pacjentów badania NEPTUNE (55,8%) była wcześniej leczona z powodu LUTS i/lub BPH, z czego 49,2% stosowało na wcześniejszych liniach leczenia monoterapię α -blokerem. Zastosowanie w pierwszej linii monoterapii α -blokerem lub PDE5I jest zgodne z najnowszymi wytycznymi EAU 2023.

Wszystkie wskazane przez wnioskodawcę ograniczenia analizy przedstawiono i omówiono szczegółowo w rozdziale 12 AKL wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PORÓWNANIE POŚREDNIE

(produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg z terapią skojarzoną solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg poprzez wspólny komparator tj. monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg)

Politerapia solifenacyną w skojarzeniu z tamsulosyną została wybrana jako komparator dla wnioskowanej technologii. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie.

Do porównania pośredniego włączono badanie NEPTUNE będące źródłem danych na temat wnioskowanej interwencji oraz badanie Kaplan 2009/2013¹⁷, w którym oceniano politerapię solifenacyną w skojarzeniu z tamsulosyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie tamsulosyny i placebo.

Tabela 11 Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych

Parametr	Produkt złożony z solifenacyny 6 mg i tamsulosyny 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Terapia skojarzona solifenacyną 5 mg i tamsulosyną 0,4 mg, N=185
		Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	Tamsulosyna + placebo, N=186	
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE ¹⁸	-7,0 (SE=0,41; SD=7,23)	-6,2 (SE=0,42; SD=7,24)	-4,90	-5,38
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]	WMD=-0,32 [-1,73; 1,09] p>0,05			
Średnia zmiana wyniku cząstkowego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,5 (SE=0,20; SD=3,53)	-2,9 (SE=0,20; SD=3,45)	-2,33	-2,80
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]	WMD=-0,03 [-0,69; 0,63] p>0,05			
Średnia zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji średnia \pm SE	-3,7 (SE=0,27; SD=4,76)	-3,3 (SE=0,28; SD=4,83)	-2,59	-2,54
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]	WMD=-0,35 [-1,23; 0,53] p>0,05			

¹⁷ W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań randomizowanych dla komparatorów, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, z uwzględnieniem monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg jako wspólnego komparatora, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych zidentyfikowano dodatkowo 2 inne badania. Badanie Elbadry 2020 z uwagi na odmienne raportowane lub nieodpowiednio raportowane punkty końcowe zostało wykluczone z porównania pośredniego. W przypadku badania Yun przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe z uwagi na zbyt krótki okres leczenia i obserwacji w porównaniu do badania o akronimie NEPTUNE, wynoszący 4 tygodnie.

¹⁸ Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu o akronimie NEPTUNE i drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013.

Parametr	Produkt złożony z solifenacyny 6 mg i tamsulosyny 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Terapia skojarzona solifenacyną 5 mg i tamsulosyną 0,4 mg, N=185
		Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	Tamsulosyna + placebo, N=186	
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-2,3 (SE=0,16; SD=2,82)	-1,7 (SE=0,16; SD=2,76)	-0,67	-1,05
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]	WMD=-0,22 [-0,83; 0,39] p>0,05			
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-2,6 (SE=0,24; SD=4,32)	-2,5 (SE=0,25; SD=4,31)	-1,10	-2,18
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]	WMD=0,98 [0,19; 1,77] p<0,05			

Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w porównaniu pośrednim pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (p>0,05). Również w zakresie wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmian wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji i średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (p>0,05).

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w zakresie średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin – wzrost liczby epizodów (p<0,05).

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 7.1 ALK wnioskodawcy.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

(produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg vs monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg)

Badanie NEPTUNE

Badanie NEPTUNE stanowi podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Wyniki badania wskazują, że produkt złożony był nie gorszy od monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, jak również bardziej skuteczny od monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszenia pilności i częstotliwości oddawania moczu i poprawy objawów związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu.

Tabela 12 Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego

Punkt końcowy	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, N=311	Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	18,3 \pm 4,3	18,7 \pm 4,6	-0,4 [-1,11; 0,31]	p>0,05
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-7,0 \pm 0,41	-6,2 \pm 0,42	-0,8 [-1,73; 0,11]	p=0,001
Całkowity wynik w skali TUF5, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	27,0 \pm 8,7	27,8 \pm 9,0	-0,8 [-2,2; 0,6]	p>0,05

Punkt końcowy	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, N=311	Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w skali TUFSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-8,1 \pm 0,67	-6,7 \pm 0,69	-1,4 [-2,9; 0,0]	p<0,025
Wynik cząstkowy gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	8,6 \pm 2,4	8,9 \pm 2,3	-0,3 [-0,67; 0,07]	p>0,05
Średnia zmiana wyniku cząstkowego gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,5 \pm 0,20	-2,9 \pm 0,20	-0,5 [-0,9; -0,1]	p=0,009
Wynik cząstkowy mikcji w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	9,7 \pm 3,6	9,8 \pm 3,6	-0,1 [-0,67; 0,47]	p>0,05
Średnia zmiana wyniku cząstkowego mikcji w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,7 \pm 0,27	-3,3 \pm 0,28	-0,3 [-0,9; 0,2]	p>0,05

Wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg jest nie gorsze niż stosowanie monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg pod względem nasilenia objawów ocenianych w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia. Wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie pilności i częstości oddawania moczu ocenianych w skali TUFSS pomiędzy wartością wyjściową, a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia (p<0,025) oraz istotną statystycznie poprawę w cząstkowym wyniku dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową, a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (p<0,05) w cząstkowym wyniku dotyczącym mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Porównując produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z monoterapią tamsulosyny w dawce 0,4 mg przeanalizowano zmienne dotyczące mikcji u pacjentów w analizowanych grupach. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13 Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji

Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, N=311	Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin	-2,3 \pm 0,16	-1,7 \pm 0,16	-0,6 [-1,0; -0,3]	p<0,001
Średnia objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]	38,6 \pm 2,94	15,5 \pm 3,02	23,1 [16,6; 29,6]	p<0,001
Maksymalna objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]	12,7 \pm 6,45	-1,8 \pm 6,62	14,5 [-0,2; 29,3]	p>0,05
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin	-2,6 \pm 0,24	-2,5 \pm 0,25	-0,1 [-0,6; 0,4]	p>0,05
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin	0,0 \pm 0,20	-0,2 \pm 0,22	0,2 [-0,3; 0,6]	p>0,05
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin	-1,3 \pm 0,16	-1,4 \pm 0,18	0,1 [-0,3; 0,5]	p>0,05

Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, N=311	Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Średnia liczba epizodów nykturii w ciągu 24 godzin	-0,5 ± 0,07	-0,4 ± 0,08	-0,1 [-0,2; 0,1]	p>0,05
Średnia liczba zużytych wkładek w ciągu 24 godzin	-1,2 ± 0,24	-0,8 ± 0,27	-0,4 [-1,0; 0,2]	p>0,05

Wykazano istotną statystycznie redukcję średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin oraz poprawę średniej objętości wydalanej podczas mikcji. W pozostałych analizowanych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie zmian względem wartości wyjściowej.

Przeanalizowano także zmienne dotyczące jakości życia porównując produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z monoterapią tamsulosyny w dawce 0,4 mg. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14 Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące jakości życia

Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, N=311	Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS	-1,3 ± 0,11	-1,0 ± 0,11	-0,3 [-0,5; -0,1]	p=0,008
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	11,4 ± 1,06	8,8 ± 1,08	2,6 [0,8; 4,4]	p=0,004
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	13,9 ± 1,24	11,0 ± 1,26	3,0 [0,7; 5,2]	p<0,05
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	12,0 ± 1,19	9,3 ± 1,21	2,6 [0,5; 4,7]	p=0,013
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	11,9 ± 1,31	8,8 ± 1,33	3,1 [0,7; 5,5]	p=0,011
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	6,2 ± 0,95	4,5 ± 0,97	1,7 [0,1; 3,3]	p=0,043
Wynik dotyczący dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	-16,5 ± 1,26	-14,4 ± 1,28	-2,1 [-4,3; 0,2]	p=0,068

Wykazano istotną statystycznie (p<0,05) poprawę wyniku: jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS; całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q); wyniku radzenia sobie ze stresem, niepokoju, snu i interakcji społecznej ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) oraz brak istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy w wyniku dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Ponadto wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) poprawy wyniku w ramach kwestionariusza EQ-5D-3L po 4. tygodniach (RB [95% CI] = 1,04 [0,78; 1,39] $p>0,05$), po 8. tygodniach (RB [95% CI] = 1,13 [0,86; 1,48] $p>0,05$) i po 12. tygodniach (RB [95% CI] = 1,07 [0,83; 1,38] $p>0,05$) leczenia oraz kwestionariusza OAB-5D po 4. tygodniach (RB [95% CI] = 1,07 [0,93; 1,23] $p>0,05$), po 8. tygodniach (RB [95% CI] = 1,05 [0,92; 1,20] $p>0,05$) i po 12. tygodniach (RB [95% CI] = 1,00 [0,89; 1,13] $p>0,05$) leczenia.

ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTU ZŁOŻONEGO A PRZESTRZEGANIEM ZALECEŃ LEKARSKICH

Na podstawie 3 badań obserwacyjnych wnioskodawca (Drake 2017, Landeira 2020, Eisen 2020) przeanalizował zależność między przyjmowaniem preparatu złożonego w formie pojedynczej tabletki (ang. Fixed-Dose Combination, FDC) lub politerapii dwóch odrębnych produktów w ramach terapii skojarzonej w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, a parametrami obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich: przestrzeganie zaleceń (ang. adherence), stosowanie się do zaleceń lub podporządkowanie się zaleceniom (ang. compliance) i wytrwałość w leczeniu (ang. persistence).

W badaniu Drake 2017 pacjenci otrzymywali produkt złożony (FDC) zawierający solifenacynę w skojarzeniu z tamsulosyną. Na podstawie wyników badania wykazano istotnie statystycznie (HR=2,04 [1,77; 2,35] $p<0,0001$) dłuższą medianą czasu do odstawienia leczenia oraz większym odsetkiem pacjentów (51,3% vs 29,9%, OR=2,46 [2,02; 3,01] $p<0,05$), którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy oraz statystycznie dłuższą medianą czasu do odstawienia leczenia (HR=1,94 [1,67; 2,26] $p<0,0001$) oraz większym odsetkiem pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy (51,3% vs 31,1%, OR=2,42 [1,93; 3,03] $p<0,05$), wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α -bloker (tamsulozyna) z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera z solifenacyną.

W badaniu Landeira 2020 wykazano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów (OR=4,52 [2,73; 7,85] $p<0,05$), którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy, a także z lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich, ocenianych na podstawie zmiany średniej punktacji wskaźnika posiadania leku (HR=3,40 [2,27; 5,18] $p<0,05$). Wykazano także istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższe prawdopodobieństwo wytrwania w leczeniu w okresie 12 miesięcy (HR= 2,7 [1,9; 3,6] $p<0,0001$) u pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α -bloker (tamsulozynę) i lek antymuskarynowy (solifenacynę) w ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej α -blokera i leków antymuskarynowych w dowolnej dawce u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Badanie Eisen 2020 nie dotyczyło wnioskowanego preparatu złożonego¹⁹ i nie zostało omówione w niniejszej analizie. Wyniki badania zostały przedstawione w rozdziale 16.5 AKL wnioskodawcy.

EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

EUROPA

W jednoramiennym badaniu obserwacyjnym EUROPA, obejmującym grupę 589 pacjentów, u których oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life, HRQoL) i zadowolenie z leczenia produktem złożonym (Vesomni) zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg w skojarzeniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg (okres obserwacji 52 tygodnie). Populację stanowili mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszącymi łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niewystarczająco leczeni za pomocą monoterapii α -blokerem i/lub inhibitorem 5α -reduktazy ($n=589$). W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy względem wartości wyjściowej w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej za pomocą podskali objawów kwestionariusza dotyczącego pęcherza nadreaktywnego (OAB-q), zaobserwowanej podczas wizyt od 4. do 8. tygodnia leczenia i od 9. do 18. tygodnia leczenia. W tygodniach od 40. do 52. wykazano poprawę względem wartości wyjściowej - różnica była istotna klinicznie (≥ 10 punktów) u 84,6% pacjentów (-20,4 \pm 19,1; $p<0,05$). Ponadto wykazano poprawę w zakresie zmiany nasilenia objawów w oparciu o kwestionariusz IPSS. Wykazano poprawę względem wartości wyjściowej dotyczącą wyniku całkowitego (o co najmniej 3 pkt.) (-5,40 [-

¹⁹ Badanie dotyczyło produktu złożonego zawierającego w swoim składzie dutasteryd i tamsulosynę.

8,77; -2,02] $p < 0,05$) oraz wyniku dotyczącego jakości życia (o co najmniej 0,5 pkt.) (-1,46 [-2,22; -0,69] $p < 0,05$) były istotne statystycznie.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w okresie obserwacji obejmującym 52 tygodnie, wykazano istotną statystycznie poprawę wyników w podskali niepokoju, radzenia sobie ze stresem, snu, interakcji społecznych i całkowitego wyniku jakości życia w kwestionariuszu OAB-q. Na podstawie wyników wizualnej skali analogowej (TS-VAS) wykazano zmianę w zakresie zadowolenia z leczenia przy stosowaniu produktu skojarzonego (wyniki nie były istotne statystycznie). Zadowolenie z leczenia poprawiało się w trakcie trwania badania. Także wyniki oceny jakości życia w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L wykazały zmianę względem wartości wyjściowej na korzyść stosowanej technologii i tendencja utrzymująca się do końca leczenia (brak istotności statystycznej). Wyrwałość w leczeniu była wysoka przez cały okres badania, 380 (77,1%) pacjentów kontynuowało leczenie do końca badania (od 40. do 52. tygodnia).

Szczegółowy opis badania i wyniki przedstawiono w rozdziale 6.2 AKL wnioskodawcy.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI TERAPII SKOJARZONEJ SOLIFENACYNA I TAMSULOZYNA

SATURN

W badaniu wykazano poprawę w częstości oddawania moczu i objętości mikcji w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w całej badanej populacji. Nie zidentyfikowano istotnej statystycznie różnicy między grupami skojarzonymi, a samą tamsulosyną w zakresie redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych (kwestionariusz IPSS). We wszystkich grupach zaobserwowano poprawę w zmiennych dotyczących oddawania moczu (mikcji) w przypadku stosowania solifenacyny w monoterapii w porównaniu z placebo oraz w przypadku połączenia solifenacyny z tamsulosyną w porównaniu z placebo i monoterapią tamsulosyną. Wraz ze wzrostem dawki solifenacyny i tamsulosyny w porównaniu z monoterapią tamsulosyny zauważono istotnie większe zmniejszenie pilności i częstości oddawania moczu ocenianych w skali TUF5 od wartości początkowej do wartości zmierzonej w ostatnim dniu leczenia oraz zwiększenie objętości oddawanego moczu na jedną mikcję. W całej badanej populacji zastosowanie schematu solifenacyny z tamsulosyną w miejsce monoterapii tamsulosyną nie spowodowało dodatkowej poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS (IPSS-QoL) ani postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta (PPBC).

BADANIA WTÓRNE

Jedynie dwa uwzględnione przez wnioskodawcę przeglądy odnoszą się do zastosowania produktu złożonego - combination drug, fixed-dose combination (FDC) zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w postaci jednej kapsułki.

W przeglądzie Li 2015 przytoczono wyniki badania NEPTUNE i wykazano istotną statystycznie redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ocenianych w kwestionariuszu IPSS, zmniejszenie liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin oraz wzrost objętości pozostałego moczu po mikcji po zastosowaniu produktu złożonego (FDC) zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo. Wykazano istotną poprawę wyniku w skali TUF5, co wiąże się ze zmniejszeniem pilności i częstości oddawania moczu, zmniejszenie liczby mikcji i zwiększenie objętości moczu wydalanego podczas mikcji od początku do końca leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z placebo oraz z monoterapią tamsulosyną.

W przeglądzie systematycznym bez metaanalizy Dimitropoulos 2015 wykazano, że leczenie produktem złożonym solifenacyna 6 mg i tamsulosyny 0,4 mg (FDC, badanie NEPTUNE i NEPTUNE II) bądź skojarzonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg (badanie Kaplan 2009, Masumori 2010, Yamaguchi 2011, Lee 2014, Shin 2014, Yun 2014, SATURN) skutkuje znacznym złagodzeniem objawów zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu i poprawą ogólnej jakości życia u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną.

Omówienie wyników wszystkich badań wtórnych wnioskodawca przedstawił w rozdziale 10.2 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PORÓWNANIE POŚREDNIE

(produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg z terapią skojarzoną solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg poprzez wspólny komparator tj. monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg)

Populacja objęta analizą bezpieczeństwa w badaniu NEPTUNE obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek leku w podwójnie zaślepionej fazie badania i zgłosili wszelkie dane po pierwszej dawce. W drugim badaniu, które uwzględniono w analizie bezpieczeństwa – Kaplan 2009/2013 populację stanowili wszyscy randomizowani pacjenci otrzymujący jedną lub więcej dawek leku.

Przeanalizowano profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, a politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, uwzględniając wspólny komparator w postaci monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia dla odsetka pacjentów, którzy doświadczyli dowolnego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu.

Na podstawie otrzymanych wyników wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu.

Tabela 15 Profil bezpieczeństwa produktu w porównaniu pośrednim z politerapią z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych

Punkt końcowy, utrata pacjentów z leczenia	Produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg N=337	Wspólny komparator		Terapia skojarzona solifenacyną 5 mg i tamsulosyną 0,4 mg N=202	Wynik porównania pośredniego RR [95% CI] (model fixed)
		Monoterapia tamsulosyna 0,4 mg N=326	Tamsulosyna + placebo N=195		
Dowolne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	99/337 (29,4%)	74/326 (22,7%)	77/195 (39%)	91/202 (45%)	1,13 [0,80; 1,61] p>0,05
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57/337 (16,9%)	27/326 (8,3%)	38/195 (19%)	37/202 (18%)	2,17 [1,20; 2,93] p<0,05
Suchość w jamie ustnej, n (%)	27/337 (8,0%)	1/326 (0,3%)	5/195 (3%)	15/202 (7%)	9,02 [0,98; 83,38] p>0,05
Zaparcia, n (%)	9/337 (2,7%)	1/326 (0,3%)	4/195 (2%)	4/202 (2%)	9,02 [0,76; 107,20] p>0,05
Zatrzymanie moczu, n (%)	2/337 (0,6%)	1/326 (0,3%)	0/195 (0%)	7/202 (3%)	0,13 [0,00; 5,56] p>0,05

Skróty: N – całkowita liczba pacjentów, RR - ryzyko względne, ang. relative risk

Zdarzenia niepożądane w badaniach NEPTUNE i NEPTUNE II raportowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tj. występujące po podaniu pierwszej dawki leku i do ≤14 dni po ostatniej dawce leku.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

(produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg vs monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg)

NEPTUNE

W badaniu 360 pacjentów (27%) zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas leczenia. Były to osoby stosujące wnioskowaną technologię (grupa badana I, n=337) lub monoterapię tamsulosyną (grupa badana II, n=326). W grupie pacjentów otrzymujących wnioskowaną technologię 29,4% zgłosiło dowolne zdarzenie niepożądane, w

przypadku 1,5% chorych zdarzenie miało ciężki charakter, natomiast w przypadku 16,9% było to zdarzenie nie związane z leczeniem. Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących skojarzenie solifenacyny z tamsulosyną. U pacjentów przyjmujących monoterapię tamsulosyną ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 1,2% pacjentów. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wymieniano: suchość w jamie ustnej (8,0%), zaparcie (2,7%) oraz niestrawność (1,8%).

129 pacjentów (9,7%) przerwało leczenie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (37 pacjentów, 2,8%), wycofania zgody na udział w badaniu (31 pacjentów, 2,3%) lub naruszenia protokołu (28 pacjentów, 2,1%). Tylko dwóch pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu objętości moczu pozostającej po mikcji większej niż 150 ml.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziale 6.1.2 AKL wnioskodawcy.

solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs tamsulosyna 0,4 mg

W porównaniu z monoterapią tamsulosyną 0,4 mg wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród pacjentów stosujących wnioskowane skojarzenie (RR= 2,04 [1,33; 3,14], p<0,05). Ryzyko wystąpienia suchości w jamie ustnej oraz zaparć związanych z leczeniem okazało się być istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących wnioskowaną technologię (RR= 26,12 [4,55; 151,42], p<0,05 oraz RR= 8,71 [1,44; 53,02], p<0,05).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa – solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs tamsulosyna 0,4 mg

Punkt końcowy	Solifenacyna + tamsulosyna (N=337)	Monoterapia tamsulosyną (N=326)	RR/PetoOR (95% CI)* wartość p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)			
Dowolne AE	99 (29,4%)	74 (22,7%)	1,29 [1,00; 1,68] p> 0,05	-
Ciężkie AE	5 (1,5%)	10 (3,1%)	0,48 [0,17; 1,34] p> 0,05	-
AE związane z leczeniem	57 (16,9%)	27 (8,3%)	2,04 [1,33; 3,14] p< 0,05	NNH=11 [7; 27]
Przerwanie leczenia spowodowane AE związanymi z leczeniem	9 (2,7%)	5 (1,5%)	1,74 [0,62; 4,91] p>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem n (%)				
Dowolne	0 (0,0%)	4 (1,2%)	PetoOR=0,13 [0,02; 0,92] p< 0,05	NNT=82 [33; 1 097]
Zatrzymanie moczu	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598] p> 0,05	-
Migotanie przedsionków	0 (0,0%)	2 (0,6%)	PetoOR=0,13 [0,008; 2,091] p>0,05	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	1 (0,3%)	26,12 [4,55; 151,42] p<0,05	NNH=12 [8; 19]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	8,71 [1,44; 53,02] p<0,05	NNH=42 [21; 153]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	5,80 [0,93; 36,61] p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,24 [0,04; 1,60] p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99] p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,93 [0,25; 14,73] p>0,05	-
Zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598] p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99] p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,15 [0,14; 360,62] p>0,05	-

* wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych w publikacji referencyjnej

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), PLC – placebo, OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs placebo

W porównaniu z placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (RR=1,92 [1,27; 2,91], p<0,05); przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (RR= 3,04 [0,90; 10,31], p<0,05) oraz zdarzeń niepożądanych: suchości w jamie ustnej (RR= 6,83 [2,53; 18,56], p<0,05) i zaparc (RR=9,11 [1,51; 55,46], p<0,05) w populacji pacjentów przyjmujących produkt złożony będący skojarzeniem solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Tabela 17 Analiza bezpieczeństwa – solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs placebo

Punkt końcowy	Solifenacyna + tamsulosyna (N=337)	Placebo (N=341)	RR (95% CI)* wartość p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)			
Dowolne AE	99 (29,4%)	87 (25,5%)	1,15 [0,90; 1,47] p>0,05	-
Ciężkie AE	5 (1,5%)	3 (0,9%)	1,69 [0,45; 6,35] p>0,05	-
AE związane z leczeniem	57 (16,9%)	30 (8,8%)	1,92 [1,27; 2,91] p<0,05	NNH=12 [7; 32]
Przerwanie leczenia spowodowane AE związanymi z leczeniem	9 (2,7%)	3 (0,9%)	3,04 [0,90; 10,31] p<0,05	NNH=15 [24; 438]
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem n (%)				
Dowolne	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,137 [0,003; 6,901] p>0,05	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	4 (1,2%)	6,83 [2,53; 18,56] p<0,05	NNH=14 [10; 25]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	9,11 [1,51; 55,46] p<0,05	NNH=42 [21; 141]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	6,07 [0,97; 38,30] p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67] p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40] p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,50 [0,47; 120,15] p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40] p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,48 [0,15; 376,86] p>0,05	-

Zatrzymanie moczu

W badaniu NEPTUNE zatrzymanie moczu raportowano u 8 pacjentów, z czego w przypadku 7 pacjentów uznano je za niezwiązane z leczeniem, a u 5 osób zostało zdiagnozowane jako ostre zatrzymanie moczu. Jeden przypadek zgłoszono podczas monoterapii tamsulosyną i jeden przy zastosowaniu produktu złożonego.

Wzrost objętości pozostałości po mikcji

W badaniu NEPTUNE obserwowano niewielki wzrost objętości pozostałości po mikcji w przypadku stosowania produktu złożonego w porównaniu z placebo i monoterapią tamsulosyną (3,8 ml vs 6,1 ml vs 6,0 ml). Nie wykazano istotnych statystycznie wyników. Wzrost nie był związany z występowaniem ostrego zatrzymania moczu.

Zwiększenie maksymalnego przepływu moczu

W badaniu NEPTUNE, zwiększenie maksymalnego przepływu moczu od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia było podobne we wszystkich analizowanych grupach. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zmianie maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową, a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia w przypadku stosowania produktu złożonego w porównaniu zarówno z placebo jak i monoterapią tamsulosyną.

NEPTUNE II

W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie 499 pacjentów (46,8%) zgłosiło zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia wnioskowaną technologią w czasie trwania badania NEPTUNE lub NEPTUNE II (TEAE; ang. treatment-emergent adverse events). 23,9% zdarzeń związana była z zastosowanym leczeniem. 15,5% miało charakter łagodny, 6,8% umiarkowany, a 1,7% zgłoszono jako poważne zdarzenia niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane (łącznie 86 raportów) zostały zgłoszone przez 64 pacjentów (6,0%), u 12 pacjentów wykazano, że są one możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem. 3,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, 2,6% z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podczas trwania badania NEPTUNE II zgłoszono 3 zgony (0,3%), jednak żaden nie został uznany za związany z leczeniem. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniano: suchość w jamie ustnej (12,4%), zaparcia (5,2%) i niestrawność (2,7%).

Łącznie 106 pacjentów w badaniu NEPTUNE II (9,9%) przerwało leczenie przedwcześnie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=43; 4,0%), wycofania zgody na udział w badaniu (n=23; 2,2%) lub braku skuteczności (n=19; 1,8%).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.1 AKL wnioskodawcy.

EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

EUROPA

W badaniu 33,9% uczestników zgłosiło zdarzenia niepożądane, z czego 4,3% zostało zakwalifikowanych jako ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wymagało leczenia, a objawy ustąpiły po odstawieniu terapii. 3,1% pacjentów zgłaszało brak skuteczności, a 17,4% zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożdanymi będącymi następstwem po stosowaniu produktu leczniczego Vesomni były suchość w jamie ustnej (7,1%), zaparcia (4,7%), niestrawność (2,3%) i niewyraźne widzenie (1,6%).

15,8% pacjentów (n=91) przerwało leczenie, z czego: 4,0% (n=23) z powodu dobrowolnego odstawienia leku przez pacjenta, 3,7% (n=21) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2,8% (n=16) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2,8% (n=16) z innych powodów, 1,6% (n=9) z braku skuteczności leczenia, 0,7% (n=4) z powodu zgonu i 0,3% z powodu naruszenia protokołu badania.

U 4 pacjentów zgłoszono zatrzymanie moczu²⁰. Ponadto podczas badania zarejestrowano 4 zgony, jednak żaden nie był związany z przyjmowanym leczeniem²¹.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ponadto, przeanalizowano dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez Europejską Agencję ds. Leków (European Medicines Agency; EMA) oraz Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

Do bazy Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb do dnia 28 marca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 56 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania solifenacyny i tamsulosyny, w tym 1 raport dotyczący ciężkich (ang. serious) działań/zdarzeń niepożądanych, raportowanych u mężczyzn. Najwięcej raportów odnotowano w grupie wiekowej 71 i więcej lat (39,3%), 61-60 lat (37,5%) i 51-60 lat (16,1%).

Najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem solifenacyny i tamsulosyny, zgłoszone do bazy Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, dotyczyły zaburzeń układu pokarmowego (22),

²⁰ w 2 przypadkach zdiagnozowano umiarkowane niecałkowite opróżnienie pęcherza moczowego, które nie wymagało cewnikowania ani trwałego odstawienia leczenia, natomiast pozostałe 2 przypadki zakończyły się cewnikowaniem i przerwaniem terapii. W 1 przypadku zgłoszono łagodne przewlekłe zatrzymanie moczu po 121 dniach przyjmowania przez pacjenta leczenia, drugi przypadek cewnikowania zgłoszono jako umiarkowane zatrzymanie moczu po 29 dniach leczenia.

²¹ 3 pacjentów zmarło z nieznanymi przyczyn lub niewydolności oddechowej, 1 zmarł z nieznaną przyczyną 28 dni po zakończeniu leczenia

skóry i tkanki podskórnej (14), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (12) i zaburzeń układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej (12).

Wg rozdziału 9 AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Solitombo

Produkt leczniczy Solitombo może powodować działania niepożądane, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, będące wynikiem działania antycholinergicznego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), a w dalszej kolejności zaparcia (3,2%) oraz niestrawność (włącznie z bólem brzucha, 2,4%). Inne, często występujące działania niepożądane to zawroty głowy (w tym zawroty układowe, 1,4%), niewyraźne widzenie (1,2%), zmęczenie (1,2%) oraz zaburzenia wytrysku (w tym wytrysk wsteczny, 1,5%). Ostre zatrzymanie moczu (0,3%, niezbyt często) to najcięższe działanie niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru w badaniach klinicznych.

Przeciwwskazania:

- Pacjenci z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.;
- Pacjenci poddawani hemodializie;
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450(CYP) 3A4, np. ketokonazolem;
- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem;
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami żołądka lub jelit (w tym z toksycznym rozszerzeniem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, oraz pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia tych chorób;
- Pacjenci z hipotonią ortostatyczną w wywiadzie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zatrzymania moczu;
- u pacjentów z zaburzeniami drożności żołądka lub jelit;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego;
- u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem przełyku i (lub) u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze (np. z grupy bisfosfonianów), które mogą powodować lub nasilać stan zapalny przełyku;
- u pacjentów z neuropatią wegetatywną.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Solitombo. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9.1 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem – brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego. Do porównania pośredniego włączono badanie NEPTUNE będące źródłem danych na temat wnioskowanej interwencji oraz badanie Kaplan 2009/2013, w którym oceniano politerapię solifenacyną w skojarzeniu z tamsulosyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie tamsulosyny i placebo. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w porównaniu pośrednim pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce

0,4 mg, a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych ($p>0,05$). Również w zakresie wyniku częstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmian wyniku częstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji i średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p>0,05$). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w zakresie średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin – wzrost liczby epizodów ($p<0,05$). Należy zwrócić uwagę, że w badaniu rejestracyjnym NEPTUNE, porównującym produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg vs monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg, użytym do przeprowadzenia powyższego porównania pośredniego, około połowa pacjentów (55,8%) była leczona z powodu LUTS i/lub BPH, z czego 49,2% stosowało na wcześniejszych liniach leczenia monoterapię α -blokerem. Zastosowanie w pierwszej linii monoterapii α -blokerem lub PDE5I jest zgodne z najnowszymi wytycznymi EAU 2023.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu. Z badania NEPTUNE wykluczono pacjentów z wyjściową objętością moczu pozostałego po mikcji (ang. Postvoid Residual, PVR) >150 ml w związku z ryzykiem rozwoju ostrego zatrzymania moczu lub zwiększenia objętości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym po mikcji po zastosowaniu leków antymuskarynowych. Według informacji zawartych w ChPL Solitombo zatrzymanie moczu występuje rzadko ($> 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) jako działanie niepożądane solifenacyny oraz niezbyt często ($>1/1\ 000$ do $<1/100$) jako działanie niepożądane produktu złożonego tj. solifenacyny w skojarzeniu z tamsulosyną (Solitombo).

W porównaniu pośrednim nie odniesiono się do podporządkowania się zaleceniom (ang. compliance) i wytrwałości w leczeniu (ang. persistence), ponieważ nie oceniano ich w badaniach pierwotnych wykorzystanych do jego przeprowadzenia. Dane dotyczące tych parametrów pochodzą z badania obserwacyjnego, analiza zależności między stosowaniem produktu złożonego w formie pojedynczej tabletki (ang. Fixed-Dose Combination, FDC) lub politerapii z zastosowaniem dwóch odrębnych produktów w ramach terapii skojarzonej, a przestrzeganiem zaleceń lekarskich (Drake 2017, Landeira 2020) wykazała wzrost adherence, compliance i persistence. W badaniu Drake 2017 i Landeira 2020 uwzględniono wnioskowane skojarzenie tj. solifenacynę z tamsulosyną w postaci produktu złożonego w formie pojedynczej tabletki.

Wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością z uwagi na liczne ograniczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napętnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Złożony produkt leczniczy Solitombo (solifenacyna + tamsulozyna) porównano ze stosowaniem oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających solifenacynę oraz tamsulozynę w ramach politerapii.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok. W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 1 miesiąca do 2 lat.

Model

W opinii wnioskodawcy wnioski z przedstawionej analizy klinicznej wskazują, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę kliniczną którejś z porównywanych interwencji, w związku z czym w ramach analizy ekonomicznej pominięto różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora, a przedstawiona CMA uwzględnia wyłącznie zidentyfikowane koszty różniące pomiędzy stosowaniem porównywanych terapii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczy pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napętnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie monoterapią.

Ze względu na technikę analityczną, w opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono wyłącznie charakterystyki populacji pacjentów związanych z oceną kosztu leków, tj. odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych (30%), który przyjęto na podstawie danych refundacyjnych tamsulozyny z 2020 roku (w okresie dostępnych danych NFZ solifenacyna nie była wpisana do części D wykazu zatem wnioskodawca uwzględnił dane dotyczące wyłącznie tamsulozyny).

Skuteczność kliniczna

W ramach AE przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa (wg wnioskodawcy „wyniki porównania pośredniego (przedstawionego

w AKL) potwierdziły podobną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii, wskazując tylko w pojedynczych przypadkach na obecność istotnych statystycznie różnic”). W związku z powyższym nie testowano wyników analizy kosztów-użyteczności zakładającej przewagę kliniczną wnioskowanej technologii (w przypadku poprawy compliance/persistence) lub komparatora (na podstawie wyników pojedynczych punktów końcowych porównania pośredniego).

Uwzględnione koszty

W analizie Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji:

- koszt wnioskowanej terapii,
- koszt komparatora,
- z perspektywy pacjenta – koszt dopłaty do leków refundowanych.

W analizie pominięto koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków, procedur i leczeniem działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

Koszt wnioskowanej terapii

W analizie uwzględniono wnioskowane finansowanie produktu leczniczego Solitombo w ramach refundacji aptecznej, [redacted]

Tabela 18. Koszty produktu leczniczego Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt komparatora

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono refundację solifenacyny i tamsulozyny we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości testowano odsetek opakowań solifenacyny objętych refundacją w teoretycznym zakresie od 95% do 100%.

Uwzględniono dostępność w Polsce solifenacyny pod postacią tabletek 5 mg i 10 mg, a tamsulozyny – tabletek 0,4 mg. W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie komparatora na poziomie DDD (5 mg/d solifenacyny oraz 0,4 mg/d tamsulozyny), które prawdopodobnie odpowiada dawkowaniu politerapii podejmowanej przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. W analizie wrażliwości rozpatrywano dawkowanie

komparatora na poziomie 10 mg/d solifenacyny (1 tabl. 10 mg/d) lub 6 mg/d (1 tabl. 10 mg/d u 20% pacjentów oraz 1 tabl. 5 mg/d u 80%).

Koszt komparatora określono na podstawie cen i limitów leków solifenacyny i tamsulozyny wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 20 czerwca 2023 r., liczby zrefundowanych opakowań leków w 2022 roku oraz informacji na temat odsetka świadczeniobiorców w wieku 75 lat i starszych. W analizie podstawowej przyjęto średni ważony sprzedają koszt 1 tabletki 5 mg solifenacyny, 1 tabletki 10 mg solifenacyny i 1 tabletki 0,4 mg tamsulozyny. Skrajne wartości tych kosztów (minimalny i maksymalny wg informacji z Obwieszczenia MZ) testowano w analizie wrażliwości.

Tabela 19. Koszt refundowanych komparatorów

Produkt leczniczy	Średnia [PLN]		Minimum [PLN]		Maksimum [PLN]	
	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Tamsulosini hydrochloridum 1 tabl. 0,4 mg	0,5829	0,1783	0,3964	0,0750	0,5996	0,2141
Solifenacini succinas 1 tabl. 10 mg	0,9120	0,2909	0,6624	0,1772	0,9616	0,3930
Solifenacini succinas 1 tabl. 5 mg	0,4619	0,1658	0,3514	0,0940	0,4901	0,2186

Użyteczności stanów zdrowia

W celu znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów z ocenianą jednostką chorobową wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazach: Medline (poprzez Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD) NIHR Health Technology Assessment programme, ISPOR Scientific Presentation Database.

Średnia waga użyteczności z odnalezionych badań raportujących indeksy EQ-5D w populacji pacjentów w części lub całości stosujących tamsulozynę z solifenacyną wyniosła 0,85. Ze względu na przyjęty brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych, wysokość wagi użyteczności nie ma wpływu na wyniki i wnioski z niniejszej analizy.

Dyskontowanie

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy (CMA)

Skróty: TAM - tamsulozyna, SOL - solifenacyna

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy stosowanie produktu Solitombo w miejsce preparatów solifenacyny (5 mg/d) i tamsulozyny (0,4 mg/d) podawanych oddzielnie

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących równa się zero. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Ceny, przy których inkrementalna różnica kosztów równa się 0 - dla porównania Solitombo vs SOL + TAM

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [PLN]	
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Solitombo 30 tabl. 6 mg SOL, 0,4 mg TAM		

Skróty: TAM - tamsulozyna, SOL - solifenacyna

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych dla produktu Solitombo, w których wykazano wyższość tego leku nad refundowaną terapią składającą się z solifenacyny i tamsulozyny w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Solitombo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (politerapia SOL + TAM)

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano 20 scenariuszy uwzględniających alternatywne wartości parametrów wejściowych, których założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01		
DSA 02		
DSA 03		

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości	
DSA 04	Kategoria odpłatności w pozostałych wskazaniach	Odpłatność 30% (zgodnie z art. 14 ustawy)
DSA 05		Odpłatność ryczałtowa (kategoria tamsulozyny w grupie 76.0)
DSA 06	Solitombo: Obecny na liście D (75+)	
DSA 07	Solitombo: Brak na liście D (75+)	
DSA 08	Koszt komparatorów: min. - maks.	Średni koszt jednostkowy komparatorów w 2022 roku
DSA 09		Minimalny koszt jednostkowy komparatorów
DSA 10		Maksymalny koszt jednostkowy komparatorów

Tabela 23.

Kod	Scenariusz analizy wrażliwości			
	Minimalny koszt jednostkowy komparatorów	Średni koszt jednostkowy komparatorów w 2022 roku	Maksymalny koszt jednostkowy komparatorów	Wskazanie

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowane wskazanie obejmuje łącznie łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) oraz objawy pęcherza nadreaktywnego (OAB), natomiast należy zwrócić uwagę, iż produkty lecznicze zawierające solifenacynę są refundowane ze środków publicznych jedynie w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego. W analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano odsetek opakowań solifenacyny objętych refundacją w teoretycznym zakresie od 95% do 100%.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w związku z faktem, iż w ramach analizy klinicznej stwierdzono brak jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę którejś z porównywanych interwencji. Ponieważ w ramach przedstawionego w analizie klinicznej porównania pośredniego wykazano IS różnice pomiędzy terapią złożoną a terapią z zastosowaniem skojarzenia pojedynczych leków (zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ogółem), wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej wiąże się z pewną niepewnością.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących skuteczność terapii złożonej tamsulozyną i solifenacyną z politerapią tymi substancjami.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy właściwy dla CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż 1 rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Z racji wybranej techniki analitycznej (CMA) przeprowadzono jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 2.4):

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 persistence 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 persistence) lub komparatora (na podstawie wyników pojedynczych punktów końcowych porównania pośredniego) w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz analityka:

W analizie ekonomicznej pominięto wykazane w ramach przedstawionego w analizie klinicznej porównania pośredniego, istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią złożoną a terapią z zastosowaniem skojarzenia pojedynczych leków (zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ogółem), co powoduje, że wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej jest obarczony pewną niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Należy zwrócić uwagę, iż produkty lecznicze zawierające solifenacynę są refundowane ze środków publicznych jedynie w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) oraz objawów pęcherza nadreaktywnego (OAB).

W opinii wnioskodawcy „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.” W analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano odsetek opakowań solifenacyny objętych refundacją w teoretycznym zakresie od 95% do 100%.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

Średni koszt komparatorów określono na podstawie cen i limitów leków solifenacyny i tamsulozyny wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 20 czerwca 2023 r., ważony liczbą zrefundowanych opakowań leków w 2022 roku (wg danych NFZ). Uwzględniony odsetek świadczeniobiorców w wieku 75 lat i starszych (30%) jest spójny z danymi NFZ zebranymi przez analityków w toku opracowania raportu.

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł 5 publikacji odnoszących się do stosowania produktu złożonego solifenacyny z tamsulozyną w warunkach hiszpańskich lub brytyjskich (Alcantara 2018, Nazir 2015, Avxentyev 2017, Toledo 2015, Nazir 2014).

Analiza Alcantara 2018 przedstawia modelowanie (w horyzoncie rocznym) porównujące produkt złożony solifenacyny z tamsulozyną w odniesieniu do tamsulozyny z tolterodyną podawanymi w osobnych preparatach w warunkach hiszpańskich. Wykazano, że produkt złożony dominuje nad politerapią tamsulozyny z tolterodyną (nieznacznie bardziej skuteczny o 0,002 QALY oraz tańszy o 270 EUR).

W badaniu Nazir 2015 porównano (również w rocznym horyzoncie) produkt złożony solifenacyny z tamsulozyną w odniesieniu do tamsulozyny z tolterodyną podawanymi w osobnych preparatach w warunkach brytyjskich. Wykazano, że produkt złożony dominuje nad politerapią tamsulozyny z tolterodyną (nieznacznie bardziej skuteczny o 0,003 QALY oraz tańszy o 99 GBP).

W badaniu Toledo 2015 wykazano, że produkt złożony był bardziej skuteczny i droższy od politerapii tamsulozyny z tolterodyną (nieznacznie bardziej skuteczny o 0,003 QALY oraz droższy o 25 EUR), natomiast w badaniu Nazir 2014 produkt złożony był bardziej skuteczny i tańszy od politerapii tamsulozyny z tolterodyną (nieznacznie bardziej skuteczny o 0,002 QALY oraz droższy o 63 GBP).

Wnioskodawca nie zidentyfikował analiz ekonomicznych, dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku, mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników, w związku z czym analitycy odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji


Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej produktu złożonego Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) stosowanego w leczeniu 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.

Złożony produkt leczniczy Solitombo (solifenacyna + tamsulozyna) porównano ze stosowaniem w ramach politerapii skojarzenia oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających solifenacynę oraz tamsulozynę. Z uwagi na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę kliniczną którejś z porównywanych interwencji, wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów, pomijając różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora.

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów (CMA) wnioskodawcy stosowanie produktu Solitombo w miejsce preparatów solifenacyny (5 mg/d) i tamsulozyny (0,4 mg/d) podawanych oddzielnie

Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej przyjęto średni koszt komparatora ważony sprzedażą poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających solifenacynę i tamsulozynę (koszt 1 tabletki 5 mg solifenacyny, 1 tabletki 10 mg solifenacyny i 1 tabletki 0,4 mg tamsulozyny). Przy przyjęciu minimalnego kosztu składników komparatora w analizie wrażliwości

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych leku Solitombo, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z solifenacyny i tamsulozyny w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (politerapia SOL + TAM)



Zdaniem analityków Agencji istnieje niepewność co do wyboru analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej, ponieważ w analizie wnioskodawcy pominięto wykazane w ramach przedstawionego w analizie klinicznej porównania pośredniego istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią złożoną a terapią z zastosowaniem pojedynczych leków w ramach politerapii (takie jak: zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ogółem). Jednak w opinii wnioskodawcy różnice te nie zostały potwierdzone przy analizie pozostałych punktów końcowych i nie jest pewne czy wystąpienie tych różnic wynika z profilu porównywanych interwencji i czy będzie obserwowane w praktyce klinicznej, czy tylko jest konsekwencją ograniczeń porównania pośredniego i wykorzystanych źródeł danych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leczniczego produktu złożonego Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) stosowanego w leczeniu 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2024-2025).

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią mężczyźni z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, który zakłada brak finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Solitombo ze scenariuszem nowym, który zakłada refundację tego leku we wnioskowanym wskazaniu od stycznia 2024 roku.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastąpi cały rynek sprzedaży nier refundowanych leków Solitombo stosowanych w analizowanym wskazaniu (na poziomie sprzedaży założonej w ramach w scenariusza istniejącego) oraz część aktualnego rynku sprzedaży refundowanych preparatów solifenacyny i tamsulozyny stosowanych łącznie u pacjenta z analizowanej populacji.

Jako przejmowany komparator w analizie podstawowej uwzględniono tabletki 5 mg/d solifenacyny oraz 0,4 mg/d tamsulozyny (w Polsce solifenacyna jest dostępna pod postacią tabletek 5 mg i 10 mg, a tamsulozyna – tabletek 0,4 mg). W analizie wrażliwości rozpatrywano dawkowanie komparatora na poziomie 10 mg/d solifenacyny (1 tabl. 10 mg/d) lub 6 mg/d (1 tabl. 10 mg/d u 20% pacjentów oraz 1 tabl. 5 mg/d u 80%).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono aktualną sprzedaż pełnopłatnego leku Solitombo (wg wnioskodawcy wnioskowana technologia nie była sprzedawana w Polsce do [REDAKTOWANE]).

W analizie wrażliwości rozpatrywano również wariant zakładający stały wzrost sprzedaży nierefundowanych opakowań leku, czyli docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii bez refundacji określone na podstawie prognozy logarymicznej [REDAKTED]).

Populacja docelowa wskazana we wniosku

W scenariuszu podstawowym analizy liczebność populacji pacjentów z przerostem gruczołu krokowego wymagających stosowania tamsulozyny i solifenacyny określono na podstawie:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

W analizie wnioskodawcy założono, że wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastąpi cały rynek sprzedaży nierefundowanego leku Solitombo stosowanego w analizowanym wskazaniu oraz część rynku sprzedaży refundowanych leków solifenacyny i tamsulozyny stosowanych łącznie u pacjentów z analizowanej populacji.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Na podstawie ww. danych oraz docelowej liczebności populacji pacjentów określono liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w nowym scenariuszu:

- [REDAKTED]
- [REDAKTED]

Koszty

W analizie uwzględniono refundację Solitombo w ramach [REDAKTED] Ceny zbytu netto produktu leczniczego Solitombo przyjęto zgodnie z założeniami Wnioskodawcy. W modelu uwzględniono jedynie koszt

substancji czynnych. Przyjęto, iż pozostałe kategorie kosztów (tj. koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia i koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) nie różnicują ocenianych technologii. Pominięto również segmenty sprzedaży leków w Polsce, na które wpływu nie będzie miała decyzja dotycząca objęcia refundacją wnioskowanej technologii (koszt tych segmentów taki sam w scenariuszu istniejącym oraz nowym scenariuszu).

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Wydatki z perspektywy NFZ [PLN]		Wydatki z perspektywy wspólnej [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt Solitombo				
Koszt solifenacyny i tamsulozyny stosowanych w osobnych preparatach				
Łączne wydatki				
Scenariusz nowy				
Koszt Solitombo				
Koszt solifenacyny i tamsulozyny stosowanych w osobnych preparatach				
Łączne wydatki				
Wydatki inkrementalne				
Koszt Solitombo				
Koszt solifenacyny i tamsulozyny stosowanych w osobnych preparatach				
Łączne wydatki				

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Solitombo w populacji wnioskowanej spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia braku przeprowadzenia oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych. Dodatkowo w toku prac nad raportem analitycy Agencji nie otrzymali odpowiedzi od ekspertów klinicznych, które pomogłyby w pełnej weryfikacji założeń populacyjnych wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2024-2025).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie uwzględniono wnioskowane finansowanie produktu leczniczego Solitombo [redacted] Koszt komparatora określono na podstawie cen i limitów leków solifenacyny i tamsulozyny wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 20 czerwca 2023 r., liczby zrefundowanych opakowań leków w 2022 roku oraz informacji na temat odsetka świadczeniobiorców w wieku 75 lat i starszych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia przejmie udziału obecnej sprzedaży nier refundowanych leków Solitombo stosowanych w analizowanym wskazaniu oraz część aktualnego rynku sprzedaży refundowanych preparatów solifenacyny i tamsulozyny stosowanych łącznie u pacjenta z analizowanej populacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie na lek.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości zawierającą m.in. warianty skrajne (wariant minimalny i maksymalny).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

1. Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Nie było możliwe przeprowadzenie oceny liczebności populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Niemniej jednak oceny tej liczebności dokonano na podstawie danych NFZ, które wskazują na realną liczbę chorych korzystających ze świadczeń medycznych w Polsce.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla braku możliwości przeprowadzenia oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych.

2. Odsetek pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji określono na podstawie danych refundacyjnych tamsulozyny z 2020 roku. W okresie dostępnych danych NFZ, solifenacyna nie była wpisana do części D Wykazu. Z tego powodu uwzględniono dane dotyczące wyłącznie tamsulozyny. Uwzględnione dane () były zgodne z danymi NFZ dotyczącymi wszystkich pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (30,6% - 31,4% w latach 2018-2021). Niemniej jednak dane NFZ odpowiadają znacznie szerszej populacji niż dane dotyczące tamsulozyny.
3. W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji) oraz 40 dodatkowych scenariuszy testujących modelowane parametry.

Założenia dotyczące minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji docelowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Warianty minimalny i maksymalny analizy wrażliwości

Opis alternatywnych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Scenariusze analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny
SA 01			Wariant minimalny
SA 02			Wariant maksymalny
SA 03	Przejęcie rynku: Holandia 2013 - 2014 (Drake 2017)		Wariant prawdopodobny
SA 04			Wariant minimalny
SA 05			Wariant maksymalny
SA 06	Przejęcie rynku: Prognoza Wnioskodawcy		Wariant prawdopodobny
SA 07			Wariant minimalny
SA 08			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]		Wariant prawdopodobny
[redacted]			Wariant minimalny
[redacted]			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]		Wariant prawdopodobny
[redacted]			Wariant minimalny
[redacted]			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]		Wariant prawdopodobny
[redacted]			Wariant minimalny
[redacted]			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]		Wariant prawdopodobny
[redacted]			Wariant minimalny
[redacted]			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]		Wariant prawdopodobny
[redacted]			Wariant minimalny
[redacted]			Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Wariant prawdopodobny
[redacted]		[redacted]	Wariant prawdopodobny
[redacted]		[redacted]	Wariant prawdopodobny
SA 27	Kategoria odpłatności w pozostałych wskazaniach	Odpłatność 30% (zgodnie z art. 14 ustawy)	Wariant prawdopodobny
SA 28		Odpłatność ryczałtowa (kategoria tamsulozyny w grupie 76.0)	Wariant prawdopodobny
SA 29	Solitombo: Obecny na liście D (75+)		Wariant prawdopodobny
SA 30	Solitombo: Brak na liście D (75+)		Wariant prawdopodobny
SA 31	Koszt komparatorów: min. - maks.	Średni koszt jedn. komparatorów w 2022 roku	Wariant prawdopodobny
SA 32		Minimalny koszt jedn. komparatorów	Wariant prawdopodobny
SA 33		Maksymalny koszt jedn. komparatorów	Wariant prawdopodobny
SA 34	% pacjentów 75+: 0 - 100%	100% (tylko pacjenci 75+)	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 35		0% (brak pacjentów 75+)	Wariant prawdopodobny
SA 36	Dawkowanie komparatora	Komparator: tamsulozyna 0,4 mg/d + solifenacyna w dawce 5 mg/d	Wariant prawdopodobny
SA 37		Komparator: tamsulozyna 0,4 mg/d + solifenacyna w dawce 10 mg/d	Wariant prawdopodobny
SA 38		Komparator: tamsulozyna 0,4 mg/d + solifenacyna w średniej dawce 6 mg/d (5 mg u 80%; 10 mg u 20%)	Wariant prawdopodobny
SA 39	% refundowanej solifenacyny we wnioskowanym wskazaniu: 95%		Wariant prawdopodobny
SA 40	% refundowanej solifenacyny we wnioskowanym wskazaniu: 100%		Wariant prawdopodobny

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Wydatki z perspektywy NFZ [PLN]		Wydatki z perspektywy wspólnej [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wydatki inkrementalne				
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

W przypadku pozostałych scenariuszy

Szczegółowe wyniki wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.3 BIA wnioskodawcy oraz w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że choć oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością, to z uwagi na brak alternatywnych, wiarygodnych danych analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych dotyczących populacji.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu złożonego Solitombo (tamsulozyna+solifenacyna) stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Jako komparator w analizie podstawowej uwzględniono tabletki 5 mg/d solifenacyny oraz 0,4 mg/d tamsulozyny, tj. prezentacje tych leków, które z wysokim prawdopodobieństwem będą przejmowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Solitombo w populacji wnioskowanej spowoduje

Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto średni koszt komparatora ważony sprzedażą poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających solifenacynę i tamsulozynę. Przy przyjęciu minimalnego kosztu składników komparatora w analizie wrażliwości następuje

Wśród przyjętych założeń wnioskodawcy największą niepewnością charakteryzują się szacunki populacji docelowej

Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 2 analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Solitombo (tamsulozyna + solifenacyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: solitombo, solifenacin, tamsulosin.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Solitombo we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast jedną pozytywną rekomendację szkockiej agencji SMC 2014 dotyczącą innego produktu złożonego zawierającego tamsulozynę (0,4 mg) i solifenacynę (6 mg), tj. leku Vesomni, w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów w fazie napełniania pęcherza (parcie na mocz, zwiększona częstość mikcji), związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie monoterapią. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, iż podanie jednej tabletki produktu złożonego bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny związane jest z niższymi kosztami niż podawanie poszczególnych składników tego leku oddzielnie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu złożonego zawierającego tamsulozynę (0,4 mg) i solifenacynę (6 mg)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>SMC 2014 (Szkocja)</p>	<p>SMC dopuszcza stosowanie produktu leczniczego Vesomni (bursztynian solifenacyny plus chlorowoderek tamsulosyny 6 mg / 0,4 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach systemu zdrowia w Szkocji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>U pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny, produkt złożony Vesomni umożliwia podanie jednej tabletki przy niższych kosztach w porównaniu z poszczególnymi składnikami podawanymi oddzielnie.</p>

SMC – Scottish Medicine Consortium

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Vesomni przez AWMSG w 2013 r., ze względu na fakt spełniania przez lek kryterium nr 5 (tj. produkt złożony, w skład którego wchodzi leki zarejestrowane przed 1 października 2010 r.)²² oraz informację o odstąpieniu od oceny przez kanadyjskie CADTH w 2015 r. produktu leczniczego Vesiflow (produkt złożony zawierający tamsulozynę i solifenacynę, niezarejestrowany w Polsce) ze względu na wycofanie wniosku przez podmiot odpowiedzialny²³.

²² Populacja rozpatrywana przez AWMSG: umiarkowane i ciężkie objawy w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

²³ Wniosek złożony do CADTH dotyczył leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania Solitombo 6 mg + 0,4 mg 30 tabl., ze środków publicznych w krajach UE i EFTA*

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

* Wniosek refundacyjny Solitombo 30 tabl. [redacted]

²⁴ Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących refundacji w innych krajach leku oryginalnego Vesomni, ani jego pozostałych generyków.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.06.2023 r., znak PLR.4500.853.2023.4.ELA (data wpływu do AOTMiT 05.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Solitombo (solifenacini succinas + tamsulosini hydrochloridum), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 szt., GTIN: 05900411009164,

w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.07.2023 r., znak OT.423.0.11.2023.2.AKJ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.07.2023 r.

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczołaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczołaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczołaka stercza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

- powstania guzków gruczołowych,
- rozlanego powiększenia właściwej strefy przejściowej gruczołu,
- stopniowego powiększania się guzków gruczołowych.

Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów α_1 -adrenergicznych. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Solitombo obrał politerapię w postaci solifenacyny i tamsulosyny. Wybór komparatora potwierdzają wytyczne, które wskazują między innymi na terapię α_1 -adrenolitykiem i antagonistą receptora muskarynowego w formie oddzielnych leków.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy wnioskodawcy jest: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Solitombo® (zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. Do porównania pośredniego włączono badanie NEPTUNE będące źródłem danych na temat wnioskowanej interwencji oraz badanie Kaplan 2009/2013, w którym oceniano politerapię solifenacyną

w skojarzeniu z tamsulosyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie tamsulosyny i placebo. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w porównaniu pośrednim pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych ($p > 0,05$). Również w zakresie wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmian wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji i średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w zakresie średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin – wzrost liczby epizodów ($p < 0,05$). Wykazano, istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej, zaparć i zatrzymania moczu.

W porównaniu pośrednim nie odniesiono się do podporządkowania się zaleceniom (ang. compliance) i wytrwałości w leczeniu (ang. persistence), ponieważ nie oceniano ich w badaniach pierwotnych wykorzystanych do jego przeprowadzenia. Dane dotyczące tych parametrów pochodzą z badania obserwacyjnego, analiza zależności między stosowaniem produktu złożonego w formie pojedynczej tabletki (ang. Fixed-Dose Combination, FDC) lub politerapii dwóch odrębnych produktów w ramach terapii skojarzonej, a przestrzeganiem zaleceń lekarskich (Drake 2017, Landeira 2020) wykazała wzrost adherence, compliance i persistence.

Analiza bezpieczeństwa

W porównaniu pośrednim wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu.

W badaniu NEPTUNE (okres obserwacji 12 tygodni) 360 pacjentów (27%) zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas leczenia. W grupie pacjentów otrzymujących wnioskowaną technologię 29,4% zgłosiło dowolne zdarzenie niepożądane. Nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących skojarzenie solifenacyny z tamsulosyną. 129 pacjentów (9,7%) przerwało leczenie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (37 pacjentów, 2,8%), wycofania zgody na udział w badaniu (31 pacjentów, 2,3%) lub naruszenia protokołu (28 pacjentów, 2,1%).

W wydłużonym okresie obserwacji badania NEPTUNE II wynoszącym 52 tygodnie 499 pacjentów (46,8%) zgłosiło zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia wnioskowaną technologią w czasie trwania badania NEPTUNE lub NEPTUNE II. 23,9% zdarzeń związanych była z zastosowanym leczeniem. 106 pacjentów w badaniu NEPTUNE II (9,9%) przerwało leczenie przedwcześnie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych ($n=43$; 4,0%), wycofania zgody na udział w badaniu ($n=23$; 2,2%) lub braku skuteczności ($n=19$; 1,8%).

W porównaniu z monoterapią tamsulosyną 0,4 mg wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wśród pacjentów stosujących wnioskowane skojarzenie ($RR= 2,04$ [1,33; 3,14], $p < 0,05$). Ryzyko wystąpienia suchości w jamie ustnej oraz zaparć związanych z leczeniem okazało się być istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących wnioskowaną technologię ($RR= 26,12$ [4,55; 151,42], $p < 0,05$ oraz $RR= 8,71$ [1,44; 53,02], $p < 0,05$).

Z badania NEPTUNE wykluczono pacjentów z wyjściową objętością moczu pozostałego po mikcji PVR > 150 ml w związku z ryzykiem rozwoju ostrego zatrzymania moczu lub zwiększenia objętości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym po mikcji po zastosowaniu leków antymuskarynowych. Zatrzymanie moczu wystąpiło u 8 pacjentów. W badaniu obserwacyjnym EUROPA jako TEAE o szczególnym znaczeniu wymieniono zatrzymanie moczu, które zdiagnozowano u 4 (0,7%) pacjentów, których wykluczano z dalszego leczenia produktem Vesomni. Według informacji zawartych w ChPL Solitombo zatrzymanie moczu występuje rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) jako działanie niepożądane solifenacyny i niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$) jako działanie niepożądane produktu złożonego tj. solifenacyny w skojarzeniu z tamsulosyną (Solitombo).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów (CMA) wnioskodawcy stosowanie złożonego produktu Solitombo w miejsce stosowania skojarzenia oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających solifenacynę (5 mg/d) oraz tamsulozynę (0,4 mg/d) [redacted]

[redacted] Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej przyjęto średni koszt komparatora ważony sprzedażą poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających solifenacynę i tamsulozynę (koszt 1 tabletki 5 mg solifenacyny, 1 tabletki 10 mg

solifenacyny i 1 tabletki 0,4 mg tamsulozyny). Przy przyjęciu minimalnego kosztu składników komparatora w analizie wrażliwości [redacted]

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (politerapia SOL + TAM) [redacted]

W analizie wnioskodawcy pominięto wykazane w ramach przedstawionego w analizie klinicznej porównania pośredniego, istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią złożoną a terapią z zastosowaniem pojedynczych leków w ramach politerapii (takie jak: zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ogółem). W opinii wnioskodawcy różnice te nie zostały potwierdzone przy analizie pozostałych punktów końcowych i nie jest pewne czy wystąpienie tych różnic wynika z profilu porównywanych interwencji i czy będzie obserwowane w praktyce klinicznej, czy tylko jest konsekwencją ograniczeń porównania pośredniego i wykorzystanych źródeł danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Solitombo w populacji wnioskowanej spowoduje [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto średni koszt komparatora ważony sprzedażą poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających solifenacynę i tamsulozynę. Przy przyjęciu minimalnego kosztu składników komparatora w analizie wrażliwości następuje [redacted]

Największa niepewność cechuje szacunki populacji docelowej, które [redacted]

[redacted] Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Solitombo we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast jedną pozytywną rekomendację szkockiej agencji SMC 2014 dotyczącą innego produktu złożonego zawierającego tamsulozynę (0,4 mg) i solifenacynę (6 mg), tj. leku Vesomni, w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów w fazie napełniania pęcherza (parcie na mocz, zwiększona częstość mikcji), związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie monoterapią. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano,

iż podanie jednej tabletki produktu złożonego bursztynianu solifenacyny i chlorowodorku tamsulosyny związane jest z niższymi kosztami niż podawanie poszczególnych składników tego leku oddzielnie.

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Vesomni przez AWMSG w 2013 r., ze względu na fakt spełniania przez lek kryterium nr 5 (tj. produkt złożony, w skład którego wchodzi leki zarejestrowane przed 1 października 2010 r.) oraz informację o odstąpieniu od oceny przez kanadyjskie CADTH w 2015 r. produktu leczniczego VesiFlow (produkt złożony zawierający tamsulozynę i solifenacynę, niezarejestrowany w Polsce) ze względu na wycofanie wniosku przez podmiot odpowiedzialny

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
NEPTUNE	
van Kerrebroeck 2013	van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, Traudtner K, Drake MJ; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12.
Drake 2013	Drake M, Oelke M, Traudtner K, van Charldorp K, Klaver M, van Kerrebroeck P. Long-term antimuscarinic use: Incidence of urinary retention during fixed dose combination therapy with solifenacin + tamsulosin OCAS™ in men with voiding and storage LUTS in the NEPTUNE studies. Urology 2013 82:3 (S219-S220) SUPPL. 1.
Drake 2011	Drake M, Speakman M, van Kerrebroeck P, Drogendijk T, Klaver M. Evaluating the efficacy and safety of fixed-dose combinations of tamsulosin OCAS™ and solifenacin in male LUTS with storage and voiding symptoms: An overview of the NEPTUNE trial. Urology 2011 78:3 (S58) SUPPL. 1
Drake 2012	Drake M, Chapple C, van Kerrebroeck P, Speakman M, Klaver M, van Charldorp K, Traudtner K. Efficacy of combination therapy with tamsulosin OCAS™ and solifenacin in NEPTUNE: Results from a randomised, phase 3 trial in men with LUTS. European Urology, Supplements 2012 11:1 (e746-e746a)
Drake 2013	Drake MJ, Sokol R, Klaver M, Drogendijk T, Hakimi Z, Odeyemi I, van Kerrebroeck PEV. Quality of life analyses from NEPTUNE, a phase 3 trial of combination therapy with tamsulosin OCAS™ and solifenacin in men with lower urinary tract symptoms. European Urology, Supplements 2013 12:1 (e1089-e1090)
Drake 2016	Drake MJ, Sokol R, Coyne K, Hakimi Z, Nazir J, Dorey J, Klaver M, Traudtner K, Odeyemi IA, Oelke M, van Kerrebroeck P; NEPTUNE study group. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the NEPTUNE study. BJU Int. 2016 Jan;117(1):165-72.
Hakimi 2017	Hakimi Z, Herdman M, Pavesi M, Devlin N, Nazir J, Hoyle C, Odeyemi IA. Using EQ-5D-3L and OAB-5D to assess changes in the health-related quality of life of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Qual Life Res. 2017 May;26(5):1187-1195.
Herdman 2014	Herdman M, Pavesi M, Devlin N, Hakimi Z, Nazir J, Hoyle C, Odeyemi IA. Using EQ-5D-3L and OAB-5D to assess changes in health-related quality of life (HRQOL) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). Value in Health 2014 17:3 (A295-)
NEPTUNE II	
Drake 2015	Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol. 2015 Feb;67(2):262-70.
Drake 2013	Drake M, Chapple C, Sokol R, Drogendijk T, Klaver M, Traudtner K, van Kerrebroeck P. Long-term safety and efficacy of a fixed dose combination of solifenacin + tamsulosin OCAS™ in men with voiding and storage LUTS: Results from the NEPTUNE II open label extension study. Urology 2013 82:3 (S220) SUPPL. 1
Drake 2014	Drake MJ, Chapple C, Oelke M, Drogendijk T, Klaver M, van Kerrebroeck PEV. Patient satisfaction with the safety and efficacy of fixed-dose combinations of solifenacin and tamsulosin OCAS™: Results from the NEPTUNE II study. European Urology, Supplements 2014 13:1 (e772)
Kaplan 2016	Kaplan SA. Long-Term Safety and Efficacy of Single-Tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-Label Extension. Journal of urology, 2016, 196(2), 502-503.
Drake 2017	Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K, Bongaerts D, Van Kerrebroeck P. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. PLoS One. 2017 Feb 6;12(2):e0170726.
EUROPA	
Rees 2019	Rees J, Foley S, Huang M, Rosa Arias J, Skoumal R, Walters C, Yavuz Y, De Wachter S. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. Neurourol Urodyn. 2019 Mar;38(3):981-989. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916269/pdf/NAU-38-981.pdf

Rees 2017	Rees J, Arbe E, Rosa Arias J, Skoumal R, Walters C, Yavuz Y, De Watcher S. Impact of Vesomni™ on quality of life of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in routine clinical practice: Interim results from the EUROPA study. <i>European Urology, Supplements</i> 2017 16:3 (e929-e930). https://www.emjreviews.com/urology/abstract/impact-of-vesomni-on-quality-of-life-of-men-with-lower-urinary-tract-symptoms-associated-with-benign-prostatic-hyperplasia-in-routine-clinical-practice-interim-results-from-the-europa-study/
Kaplan 2009	Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. <i>J Urol.</i> 2009 Dec;182(6):2825-30.
Kaplan 2013	Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. <i>J Urol.</i> 2013 Jan;189(1 Suppl):S129-34.
SATURN	
Van Kerrebroeck 2013	Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oe ke M. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). <i>Eur Urol.</i> 2013 Sep;64(3):398-407.
Van Kerrebroeck 2011	Van Kerrebroeck P, Krhut J, Liehne J, Gomberg V, Cambronero Santos J, Garcia-Hernandez A, Klaver M. The effects of tamsulosin OCAS™ plus solifenacin on Quality of Life (QoL) parameters in men with LUTS associated with BPH participating in the SATURN trial. <i>Urology</i> 2011 78:3 (S58-S59) SUPPL. 1
Wyndaele 2011	Wyndaele J, Ciccalese AR, Ijzerman W, Sokol R, Hechelmann W, Garcia-Hernandez A, Klaver M. Combination therapy with tamsulosin OCAS™ and solifenacin is more effective than solifenacin monotherapy as a treatment for male LUTS associated with BPH: Results from the SATURN trial. <i>Urology</i> 2011 78:3 (S58) SUPPL. 1
Haab 2011	Haab F, van Kerrebroeck P, Klecka J, Vik V, Angulo J, Garcia-Hernandez A, Klaver M. Safety of tamsulosin OCAS™ plus solifenacin in men with luts associated with bph in the SATURN trial. <i>Urology</i> 2011 78:3 (S264-S265) SUPPL. 1
Mathias 2014	Mathias SD, Crosby RD, Nazir J, Klaver M, Drogendjk T, Hakimi Z, Odeyemi IA. Validation of the Patient Perception of Intensity of Urgency Scale in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. <i>Value Health.</i> 2014 Dec;17(8):823-9.
Van Kerrebroeck 2011	Van Kerrebroeck PEV, Oelke M, Katona F i wsp. Effects of tamsulosin OCAS and solifenacin on efficacy and QoL parameters in men with LUTS/BPH in the SATURN trial (Abstract number 327). <i>European urology, supplements</i> , 2011, 10(2), 120.
Mathias 2013	Mathias SD, Crosby R, Klaver M i wsp. The patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS): Its validation in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). <i>Value in Health</i> 2013 16:3 (A37-A38)
Hakimi 2013	Hakimi Z, Mathias SD, Crosby R i wsp. Defining clinically meaningful changes for the patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). <i>Value in Health</i> 2013 16:3 (A40-)
Drake 2017	Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Guelfucci F, Amri I, Nazir J. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. <i>BMC Urol.</i> 2017 May 22;17(1):36.
Landeira 2020	Landeira M, Mora Blázquez AM, Martins de Almeida R, Covernton PJO, Medina-Polo J, Alcántara Montero A. A retrospective analysis comparing persistence and adherence to treatment with free- vs fixed-dose combination of an alpha blocker and an antimuscarinic agent in men with LUTS in Spain. <i>Int J Clin Pract.</i> 2020 Nov;74(11):e13616. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685104/pdf/IJCP-74-e13616.pdf
Eisen 2020	Eisen C, Lulic Z, Palacios-Moreno JM, Adalig B, Hennig M, Cortes V, Gilg F, Kostev K. Persistence and adherence to dutasteride/tamsulosin fixed-dose versus free-combination alpha blocker/5ARI therapy in patients with benign prostate hyperplasia in Germany. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2020 Jan;58(1):37-49. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921277/pdf/intjclinpharmacol-58-037.pdf
AHRQ 2015-2016	https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/prostatic-hyperplasia-medications/research-protocol https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/prostatic-hyperplasia-medications_research.pdf
Dimitropoulos 2015	Dimitropoulos K, Gravas S. Solifenacin/tamsulosin fixed-dose combination therapy to treat lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 2015 9 (1707-1716). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372012/pdf/dddt-9-1707.pdf
Li 2015	Li MC, Wang ZY, Yang J, Guo XL, Wang T, Wang SG, Liu JH, Ye ZQ. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin oral controlled absorption system in men with lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. <i>Asian J Androl.</i> 2015 Jan-Feb;17(1):124-34.
Gong 2015	Gong M, Dong W, Huang G, Gong Z, Deng D, Qiu S, Yuan R. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015;31(9):1781-92. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1074067?scroll=top&needAccess=true&role=tab

Pang 2021	Pang R, Zhou XY, Wang X, Wang B, Yin XL, Bo H, Jung JH. Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 10;2(2):CD012336. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094929/pdf/CD012336.pdf
Song 2020	Song Y, Chen G, Huang P, Hu C, Liu X. Effects of Tamsulosin Combined With Solifenacin on Lower Urinary Tract Symptoms: Evidence From a Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2020 May 26;11:763.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AUA 2021	American Urological Association. Management of Benign Prostatic Hyperplasia/ Lower Urinary Tract Symptoms 2021, https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2013. Solifenacin/tamsulosin (Vesomni®). https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/solifenacin-tamsulosin-vesomni/
CADTH 2015	Solifenacin succinate / tamsulosin hydrochloride (VesiFlow). 2015. https://www.cadth.ca/solifenacin-succinate-tamsulosin-hydrochloride
CUA 2022	Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, et al. UPDATE – 2022 Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH). Can Urol Assoc J 2022 April 11; Epub ahead of print. http://dx.doi.org/10.5489/auaj.7906 https://www.nottsapc.nhs.uk/media/1095/male-luts-clinical-guideline.pdf
EAU 2023	Gravas S, Gacci M, Gratzke C i wsp. Summary Paper on the 2023 European Association of Urology Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. European Urology. Available online 17 May 2023 https://d56bochluxgnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2023.pdf
NICE 2015	American Urological Association. Management of Benign Prostatic Hyperplasia/ Lower Urinary Tract Symptoms 2021, https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline
PTU 2019	Sejm Rzeczypospolitej Polskiej, Parlamentarny Zespół ds. Praw Pacjenta. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych. Raport przygotowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Fundację Ekspertów dla Zdrowia Warszawa, maj 2019. http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190528_2/\$file/338_20190528_2.pdf
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium. solifenacin succinate plus tamsulosin hydrochloride 6mg / 0.4mg modified release tablet (Vesomni®) (No: 945/14). Published 10 March 2014. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/solifenacin-and-tamsulosin-vesomni-abbreviatedsubmission-94514/
Pozostałe publikacje	
ChPL Solitombo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo
AWA Findarts Duo 2022	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT Dutasteridum Tamsulosini hydrochloridum. Luty 2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/109/AWA/109_AWA_OT_4230.10.2022_Findarts_Duo_26.01.2023_BIP_REOPTR.pdf
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
Dane NFZ za 2021 rok	Komunikat NFZ z 11 marca 2022 roku. Informacja o wie kości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komun-kat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021 .
Sicras-Mainar 2017	Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Mora AM, Hernández M. Resource utilization and costs associated with the addition of an antimuscarinic in patients treated with an alpha-blocker for the treatment of urinary symptoms linked to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2017;17(1):83. Published 2017 Sep 12. doi:10.1186/s12894-017-0275-6
Ali 2021	Ali M, Landeira M, Covernton PJO, et al. The use of mono- and combination drug therapy in men and women with lower urinary tract symptoms (LUTS) in the UK: a retrospective observational study. BMC Urol. 2021;21(1):119. Published 2021 Sep 2. doi:10.1186/s12894-021-00881-w
Alcantara 2018	Alcántara A, Cózar JM, Errando C, et al. Modelo de coste-efectividad de la combinación a dosis fijas de solifenacina y tamsulosina en el tratamiento de los STUI asociados a HBP con respuesta inadecuada a la monoterapia [Cost-effectiveness model of a fixed dose combination of solifenacin and tamsulosin for the treatment of LUTS associated with BPH with inadequate response to monotherapy.]. Arch Esp Urol. 2018;71(7):595-606.
Nazir 2014	Nazir, J. et al. Cost-Consequences Analysis Of Treatment Regimens Used For The Management Of Lower Urinary Tract Symptoms (Luts) Associated With Benign Prostatic Hyperplasia (Bph). Value in Health, Volume 17, Issue 3, A293. https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1706

Nazir 2015	Nazir J, Heemstra L, van Engen A, Hakimi Z, Ivanescu C. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin and oral controlled adsorption system formulation of tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2015;15:41. Published 2015 May 9. doi:10.1186/s12894-015-0031-8
Avxentyev 2017	Avxentyev N, Frolov M. Pharmacoeconomic Analysis of Using Solifenacin And Modified-Release Tamsulosin Fixed Dose Combination for Treatment of Storage Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. Value in Health, Volume 20, Issue 9, A488 - A489
Toledo 2015	Toledo et al. Investigating cost-effectiveness of a fixed-dose combination of solifenacin PIUs tamsUlosin ocas for the treatment of loWer Urinary tract symPtoms associated With beniGn Prostatic hyPerPlasia in sPain, Volume 18, Issue 7, A510
Drake 2017	Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, et al. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. BMC Urol. 2017;17(1):36. Published 2017 May 22. doi:10.1186/s12894-017-0226-2

14. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego. Solitombo (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, marzec 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)
- Załącznik 2. ██████████, Analiza efektywności klinicznej 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 mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, kwiecień 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)
- Załącznik 3. ██████████, Analiza ekonomiczna Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, maj 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)
- Załącznik 4. ██████████, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, maj 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)
- Załącznik 5. ██████████, Analiza racjonalizacyjna. Solitombo (30 tabletek z 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulozyny) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, maj 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla 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 mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, lipiec 2023 z dnia 21.07.2023 r.