



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Vesicare (solifenacinum)
we wskazaniu:
Zespół pęcherza nadreaktywnego
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4350-23/2015

Data ukończenia: 22 stycznia 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Sp. z o.o. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o.o.

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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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 (nie dotyczy) 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DO	nadczynność mięśnia wypieracza (detrusor overactivity)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNM	nagłące nietrzymanie moczu
OAB	zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. overactive bladder)

OAB-q	kwestionariusz oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego (overactive bladder questionnaire)
OABSS	skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego (Overactive Bladder Symptom Score)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPBC	skala intensywności parcia naglącego (Patent Perception of Intensity of Urgency Scale)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOL	solifenacyna
SUI	wysiłkowe nietrzymanie moczu (stress urinary incontinence)
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
TOL	tolterodyna
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZUM	Zakażenie układu moczowego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
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. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
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	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analizy dodatkowej.....	45
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	67
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	67
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	69
12.	Kluczowe informacje i wnioski	70
13.	Źródła.....	72
14.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.09.2015
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2383.2015.KWA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553;
 - Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584;
 - Wnioskowane wskazanie:
Zespół pęcherza nadreaktywnego
-

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: zespół pęcherza nadreaktywnego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Za odpłatnością w wysokości 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Vesicare 5 mg – [redacted];
 - Vesicare 10 mg – [redacted];
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Osmańska 14

02-823 Warszawa

Wnioskodawca

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Osmańska 14

02-823 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.09.2015, znak PLR.4600.2383.2015.KWA (data wpływu do AOTMiT 03.09.2015), 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. z 2015 r., poz. 345. z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

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

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowane technologie mają być stosowane we wskazaniu: *zespół pęcherza nadreaktywnego*.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.09.2015, znak AOTMiT-OT-4350-23/UK_MDa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.01.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2383.2015.8.KWA z dnia 31.12.2015 r.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, iż przedłożony wniosek refundacyjny jest reakcją wnioskodawcy na toczącą się od lat dyskusję w sprawie konieczności usunięcia wymogu wykonywania badania urodynamicznego jako warunku refundacji leków (solifenacyny i tolterodyny) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego. Obecnie powyższe leki są bowiem refundowane we wskazaniu: *„Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym”*, zaś przedmiotem niniejszego wniosku jest ocena zastosowania leku Vesicare w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego, bez konieczności potwierdzenia jego rozpoznania w badaniu urodynamicznym. Podjęte działania są wynikiem stanowiska MZ przedstawionego min. w komentarzu do debaty „Pęcherz nadreaktywny – diagnostyczny absurd” zorganizowanej przez i opublikowanej w czasopiśmie Puls Medycyny (nr 1 (294)/2015): *„W kwestii usunięcia obowiązku wykonania badania urodynamicznego jako warunku uzyskania refundacji na leki na stan kliniczny: zespół pęcherza nadreaktywnego uprzejmie informuję, że zgodnie z zapisami art. 24 ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) w przypadku wnioskowania o objęcie refundacją dodatkowego wskazania dla leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo dodatkowego zastosowania wyrobu medycznego wnioskodawca składa wniosek, o którym mowa w ust. 1 pkt. 1 tj. wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego. (...) W przedmiotowym przypadku obowiązują te same regulacje dotyczące procedury rozpatrywania wniosku i kryteriów, które są brane pod uwagę przy obejmowaniu refundacją, jak w przypadku produktu leczniczego dotychczas nier refundowanego ze środków publicznych”*. Szczegółowe odniesienie się do zasadności przeprowadzenia badania urodynamicznego przedstawiono w dalszej części AWA (rozdz. 3.1.2.3).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2015 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2015 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Vesicare zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2383.2015.2.KWA z dnia 30.09.2015 r.

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vesicare 5 mg (solifenacinum), tabletki powlekane, 30 sztuk, EAN 5909990215553; Vesicare 10 mg (solifenacinum), tabletki powlekane, 30 sztuk, EAN 5909990215584
Kod ATC	G04BD08
Substancja czynna	solifenacyny bursztynian (<i>Solifenacini succinas</i>)
Wnioskowane wskazanie	Zespół pęcherza nadreaktywnego
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.
Droga podania	Tabletki Vesicare należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
Mechanizm działania za ChPL Vesicare	<i>Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.</i>

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych do obrotu dopuszczone są również następujące opakowania leku Vesicare:

- Vesicare 5 mg, 60 tabl., EAN 5901812420008,
- Vesicare 10 mg, 60 tabl., EAN 5901812420015.

Źródło: ChPL: Vesicare 5 mg, Vesicare 10 mg (data aktualizacji 25.11.2013 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.03.2005, data przedłużenia 02.03.2010 [Źródło: URPL]
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i(lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego</i>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL: Vesicare 5 mg, Vesicare 10 mg (data aktualizacji 25.11.2013 r.), URPL

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vesicare (solifenacinum, SOL) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie. W 2009 r. ocenie poddano zasadność finansowania wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*). Rada Konsultacyjna (RK) wydała pozytywną rekomendację *pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie*. Należy zauważyć, iż w stanowisko RK odnosiło się do stosowania SOL w OAB bez konieczności jego potwierdzenia badaniem urodynamicznym. Przedmiotem prac AOTMiT było również zlecenie dot. zasadności „objęcia refundacją stanu klinicznego: pęcherz neurogeny występujący między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktów leczniczych, które obecnie refundowane są we wskazaniu: *Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*”, obejmujące następujące produkty lecznicze: Urimper (tolterodini tartras), Uroflow (tolterodini hydrogentartras) i Vesicare (solifenacini succinas). Rada Przejrzystości również w tym przypadku wydała rekomendację pozytywną, tym niemniej odnosiła się ona już do OAB potwierdzonego badaniem urodynamicznym. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2009 z dnia 06.07.2009 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bursztynianu solifenacyny (Vesicare) w leczeniu OAB, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>OAB występuje u dużej i stale rosnącej liczby pacjentów. Obecnie żaden z leków stosowanych w tym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych. Solifenacyna jest lekiem o podobnej lub nieco lepszej efektywności klinicznej w porównaniu do innych preparatów stosowanych w OAB. Po zapoznaniu się z danymi, które pojawiły się od czasu rozpatrywania wniosku o finansowanie daryfenacyny*, Rada Konsultacyjna uznała, że ze względu na wagę problemu celowe byłoby utworzenie grupy terapeutycznej, do której weszłyby leki stosowane w terapii OAB, w tym także solifenacyna, z limitem ceny na poziomie najtańszego preparatu w tej grupie.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2013 z dnia 27.05.2013</p>	<p>Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje objęcie refundacją leczenia pęcherza neurogenego występującego między innymi w przebiegu urazów kręgosłupa, choroby Parkinsona, produktami leczniczymi, które obecnie refundowane są we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Leki przeciw-muskarynowe i antycholinergiczne, w tym solifenacyna i tolterodyna należą do grupy preparatów o udowodnionej naukowo skuteczności i bezpieczeństwie klinicznym. Możliwość przyjmowania ich długoterminowo wpływa pozytywnie na jakość życia chorych i poprawia aktywność zawodową. W większości krajów europejskich stosowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.</p>

* Uchwała RK nr 25/07/008 z dnia 30.05.2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych daryfenacyny (Emselex) w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza. Rekomendacja RP negatywna. Produkt leczniczy nie jest refundowany ze środków publicznych.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Vesicare 5 mg - [redacted] • Vesicare 10 mg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: <i>Zespół pęcherza nadreaktywnego</i>
Poziom odpłatności	Za odpłatnością w wysokości 30%
Grupa limitowa	75.2 - <i>Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna (istniejąca)</i>

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]
---	--------------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zespół pęcherza nadreaktywnego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

Komentarz analityków Agencji: Należy zauważyć, iż wnioskowana technologia lekowa jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w ramach wskazania: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym, określanej dalej jako DO(+). Przedmiotowy wniosek refundacyjny pomimo ogólnego brzmienia wskazania refundacyjnego wskazującego, iż dotyczy on wszystkich chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego, zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy (na podstawie przekazanych uzupełnień) dot. jedynie „wykazania opłacalności leczenia solifenacyną (SOL) chorych na OAB bez konieczności wcześniejszego przeprowadzenia badania urodynamicznego.” Implikuje to, iż wnioskodawca zawęży wnioskowane wskazanie do populacji pacjentów, którzy obecnie nie mogą otrzymać leczenia SOL, czyli do subpopulacji chorych, którzy nie zdecydowali się na wykonanie badania urodynamicznego – oznaczanej dalej jako DO(?) – oraz subpopulacji pacjentów, u których w badaniu urodynamicznym nie wykazano nadczynności mięśnia wypieracza, a więc nie mogą oni otrzymać refundacji SOL czy tolterodyny (TOL) – subpopulacja ta w dalszej części AWA jest określana skrótem DO(-). Szczegółowe uzasadnienie dla powyższego zawężenia populacji docelowej zostało uzasadnione w Zał. 4 do niniejszej AWA i wiąże się z rozpatrywaniem niniejszego wniosku w populacji niepokrywającej się z obecnym wskazaniem refundacyjnym SOL, gdyż podmiot odpowiedzialny nie wnieskuje o zakończenie refundacji na obecnie istniejących warunkach. **W związku z powyższym w ramach niniejszej AWA uznaje się za wskazaniem wnioskodawcy, iż wnioskowaną populację stanowi jedynie subpopulacja obejmująca: pacjentów, u których nie przeprowadzono badania urodynamicznego (DO(?)) oraz pacjentów, u których przeprowadzono badanie urodynamiczne lecz nie stwierdzono w nim nadczynności mięśnia wypieracza (DO(-)).**

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanym wskazaniem wynikającym bezpośrednio z treści wniosków refundacyjnych, będących przedmiotem niniejszej AWA, jest ocena zasadności stosowania preparatów Vesicare 5 mg i Vesicare 10 mg w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB). Jednakże zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy zdecydował się on na zawężenie wnioskowanej populacji do subpopulacji DO(?) oraz DO(-) – szczegółowy komentarz przedstawiono w poprzedni rozdziale. Należy zauważyć również, iż przedłożone analizy farmakoekonomiczne zostały przygotowane w celu „*Oceny zasadności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare)*”. Pomimo wątpliwości dot. zasadności wykonania ww. badania w ramach diagnostyki OAB (opisanych szczegółowo poniżej) należy jednak zauważyć, iż założona struktura analiz utrudnia znacząco ich weryfikację i interpretację wyników w odniesieniu do wnioskowanych populacji (DO(?) oraz DO(-)).

Tak jak wspomniano powyżej metodologia opracowania analiz jest najprawdopodobniej związana z powszechnie poruszaną kwestią zasadności uwarunkowania refundacji antagonistów receptora muskarynowego od potwierdzenia OAB w badaniu urodynamicznym. Należy tu zauważyć, iż zgodnie z odnalezionymi dowodami oraz otrzymanymi opiniami ekspertów w badaniu tym możliwe jedynie jest potwierdzenie występowania nadczynności mięśnia wypieracza, która to nie jest jednoznaczna ze

stwierdzeniem zespołu pęcherza nadreaktywnego. Ponadto warto przytoczyć tu fragment debaty Pulsu Medycyny: „*Pęcherz nadreaktywny – diagnostyczny absurd*”, w której to jeden z ekspertów wskazał postępowanie analogiczne do przyjętego w przedłożonej analizie: „*Warto byłoby sporządzić raport HTA dotyczący tego badania [badania urodynamicznego], który określiłby, jaka jest rzeczywista czułość, swoistość, jakie są wartości predykcyjne, jak to badanie wpływa na podjęcie takiej czy innej terapii, czy rzeczywiście wpływa na postępowanie lecznicze.*” [Debata 2015] Konieczność przeprowadzania badania urodynamicznego w celu uzyskania refundacji preparatów solifenacyny (SOL) i tolterodyny (TOL) w trakcie terapii OAB budziła kontrowersje również wśród pacjentów jak i w środowisku ekspertów klinicznych. Znalazło to wyraz w licznych publikacjach, apelach oraz listach do MZ i Agencji zwracających uwagę na brak uzasadnienia w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej powyższego wymogu *sine qua non* dla uzależniania refundacji leczenia farmakologicznego od wyniku badania urodynamicznego. Podobne stanowisko przedstawiono również w opiniach ekspertów klinicznych, które otrzymano w trakcie prac nad niniejszą AWA. Zgodnie z nimi badanie jest: kosztowne, inwazyjne, powoduje wysoki dyskomfort u pacjentów i dodatkowo jego wykonanie obciążone jest wysokim ryzykiem powikłań. Jak wskazali powyżsi eksperci w związku z wymienionymi powodami wielu pacjentów rezygnuje z jego wykonania i w związku z tym nie może otrzymać refundowanej ze środków publicznych farmakologicznej terapii OAB.

Zgodnie z wnioskiem oceniana technologia lekowa ma być finansowana ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek dostępny w aptece we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zespół pęcherza nadreaktywnego*, z poziomem odpłatności dla pacjenta równym 30% limitu finansowania. Przedstawione powyżej warunki refundacji są zgodne z aktualnie obowiązującymi dla produktów Vesicare 5 i 10 mg. Zaproponowany poziom odpłatności pacjenta jest zgodny z art. 14 ust. 1 pkt 2 lit. a ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)

Zgodnie z przedłożonymi wnioskami refundacyjnymi, preparaty Vesicare 5 mg i Vesicare 10 mg miałyby być finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej „75.2 - *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*”, w której Vesicare 5 i 10 mg znajduje się obecnie. Powyższe założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji. Należy tu zauważyć, iż powyższe założenie będzie powodować, iż w ramach jednej grupy limitowej SOL będzie finansowana w dwóch różnych wskazaniach (ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie wnioskuje o zakończenie refundacji na obecnie istniejących warunkach). Istotnym jest tu fakt, iż w przypadku refundacji aptecznej produkt leczniczy jest sprawozdawany zgodnie z kodami EAN, co oznacza, iż nie jest możliwe zróżnicowanie wskazań. Powyższe implikuje konieczność zrównania urzędowych cen zbytu dla leków Vesicare 5 mg i 10 mg, niezależnie od wskazania refundacyjnego. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, iż od 1 stycznia 2016 r. przedłużono decyzje refundacyjne dla produktów Vesicare 5 mg i 10 mg, we wskazaniu: *Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*, na kolejne 3 lata i obniżono urzędową cenę zbytu z 111,63 zł (obowiązującej do końca 2015 r.) na 108 zł. Oznacza to, iż wnioskowana cena zbytu netto jest

[redacted]. Szczegółowy komentarz na temat kwalifikacji do grupy limitowej znajduje się w rozdz. 6.1.1.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka, który polegałby na

[redacted] Zdaniem Agencji jest to prosty i powszechnie stosowany typ instrumentu RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadreaktywność pęcherza – problem zdrowotny klasyfikowany w ramach kilku kodów ICD-10: N31 nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza, niesklasyfikowana gdzie indziej; N39.3 nietrzymanie moczu wysiłkowe; N39.4 inne określone nietrzymanie moczu; R32 nietrzymanie moczu, nie określone.

Główne postaci nietrzymania moczu:

- wysiłkowe nietrzymanie moczu,
- nietrzymanie moczu z przepelnienia,
- funkcjonalne nietrzymanie moczu,
- naglące nietrzymanie moczu,

- postać mieszana - łącząca w sobie przyczyny i cechy wysiłkowego oraz nagłego nietrzymania moczu.

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder syndrome*, OAB) – zespół chorobowy, na który składa się parcie nagłe, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć częstomocz, nokturia i nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym. Parcie nagłe jest warunkiem koniecznym i wystarczającym do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego. Konieczne jest też wykluczenie innych schorzeń dróg moczowych, w przebiegu których dochodzi do pojawienia się podobnych objawów (jednakże spowodowanych inną, zdefiniowaną miejscową patologią: schorzenia neurologiczne, nowotwór, zapalenie pęcherza, gruczolak stercza, kamienica pęcherza). Pęcherz nadreaktywny jest rozpoznaniem objawowym, które zgodnie z wytycznymi powinno być stwierdzone w oparciu o wywiad i nieinwazyjne badanie urodynamiczne. Zgodnie ze standardami przyjętymi przez większość towarzystw naukowych, do rozpoznania OAB wystarczy zgłoszenie lekarzowi przez pacjenta/pacjentkę dokuczliwych parć nagłych oraz częstomoczu (z nietrzymaniem moczu lub bez), z równoczesnym stwierdzeniem braku miejscowej patologii, która mogłaby tłumaczyć powyższe objawy. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi w praktyce oprócz potwierdzenia objawów OAB w wywiadzie, należy wykonać serię nieinwazyjnych testów urodynamicznych (dzienniczek mikcji) oraz badań uzupełniających (badanie ogólne moczu, badanie obrazowe tj. USG pęcherza), w celu postawienia właściwego rozpoznania i rozpoczęcia prawidłowe leczenia.

Źródło: Borkowski 2010, Radziszewski 2013, Radziszewski 2014

Diagnostyka OAB

Wywiad

Objawowe rozpoznanie w oparciu o wywiad i podstawowe badanie przedmiotowe jest wystarczające do podjęcia decyzji o wdrożeniu postępowania podstawowego. Rekomenduje się aktywne zadawanie pytań odnośnie nietrzymania moczu i parć nagłych w trakcie każdej wizyty lekarskiej z uwagi na to, że nietrzymanie moczu jest nadal społecznym tematem tabu.

Podstawowym pytaniem powinno być pytanie o obecność nietrzymania moczu i/lub parć nagłych. Twierdząca odpowiedź na to pytanie powoduje rozszerzenie wywiadu o okoliczności występowania parć i/ lub nietrzymania moczu:

- nietrzymanie w trakcie kaszlu, kichania, wysiłku fizycznego,
- nietrzymanie poprzedzone parciem nagłym,
- obecność częstomoczu nocnego i/lub dziennego.

Kolejnymi punktami wywiadu są pytania dot. chorób współistniejących i przebytych operacji, porodów, statusu hormonalnego, obecności dolegliwości bólowych, czy krwiomoczu. Należy również określić jakość życia pacjentki i chęć poddania się leczeniu. Przydatnym elementem wywiadu jest określenie: objętości przyjmowanych płynów, liczby epizodów nietrzymania moczu, liczby mikcji na dobę, liczby mikcji nocnych (nokturia), liczby i nasilenia parć nagłych, określenie nasilenia nietrzymania moczu w oparciu o liczbę i rodzaj zużytych wkładek/podpasek/pieluch. Dane te można zebrać w trakcie wywiadu lub polecić pacjentowi wypełnienie trzydniowej karty mikcyjnej.

Badanie fizykalne

Następujące punkty są obowiązkowe w trakcie badania:

- badanie ginekologiczno-urologiczne w pozycji litotomijnej z oceną napięcia mięśni, ogólna ocena statyki miednicy mniejszej, stanu estrogenizacji pochwy, obecności infekcji, obecności przetok,
- próba kaszlowa w pozycji ginekologicznej i stojącej,
- badanie *per rectum* prostaty (u mężczyzn).

Nie są zalecane:

- badanie neurologiczne,
- dokładna klasyfikacja zaburzeń statyki,
- badanie *per rectum* (u kobiet).

Badania dodatkowe:

- Badanie ogólne moczu. Test paskowy lub badanie laboratoryjne wykonuje się celem ewentualnego wykrycia w moczu: glukozy, krwi, białka, leukocytów i azotynów. Kobiety z objawami infekcji dróg moczowych powinny mieć dodatkowo wykonany posiew moczu wraz z antybiogramem. Posiewu moczu nie wykonuje się rutynowo i w przypadku bezobjawowej leukocyturii i/lub obecności azotynów w moczu.
- Ocena zalegania moczu powinna być wykonywana u kobiet z objawami sugerującymi dysfunkcję mikcyjną (osłabiony strumień moczu, używanie tłoczni brzusznej, uczucie zalegania po mikcji) oraz u kobiet

z nawracającymi infekcjami dróg moczowych. Powinna być wykonywana za pomocą badania ultrasonograficznego (preferowane) lub poprzez cewnikowanie pęcherza.

Następujące badania diagnostyczne **nie są zalecane w postępowaniu podstawowym**: cystoskopia, badanie ultrasonograficzne (z wyjątkiem USG przezpochwowego ze wskazań ginekologicznych), **badanie urodynamiczne**, test podpaskowy, testy Q-tip, Bonneya, Marshall'a oraz test mostka wodnego.

Przeprowadzenie powyższego wywiadu oraz wykonanie rekomendowanych badań pozwala z dużym prawdopodobieństwem na ustalenie z jakiego rodzaju nietrzymaniem moczu mamy do czynienia.

Badanie urodynamiczne

Badania urodynamiczne dzielimy na nieinwazyjne i inwazyjne. Do nieinwazyjnych badań urodynamicznych należą:

- dzienniczek mikcji;
- test podpaskowy;
- ocena zalegania moczu;
- uroflowmetrię.

Do inwazyjnych badań urodynamicznych zaliczamy:

- cystometrię;
- badanie ciśnieniowo-przepływowe;
- ocenę ciśnienia wycieku;
- profilometrię cewkową;
- badania elektromiograficzne.

Badania inwazyjne nie są konieczne do rozpoznania i rozpoczęcia leczenia OAB. Badanie cystometryczne zależy od warunków, w jakich się je wykonuje, a obecnie nie jest uznawane za test odtwarzający fizjologię mikcji. Na wynik badania cystometrycznego mają wpływ: rodzaj aparatu, pozycja pacjenta, szybkość napełniania pęcherza oraz temperatura płynu napełniającego pęcherz. To wszystko powoduje, że uzyskiwane wyniki nie są w pełni wiarygodne w odniesieniu do cystometrycznie stwierdzonej nadreaktywności mięśnia wypieracza. Średnia czułość testu urodynamicznego w porównaniu z wywiadem w diagnostyce pęcherza nadreaktywnego wynosi 0,69, natomiast swoistość 0,6. Nie ma również udokumentowanego związku między wynikiem cystometrii i badania ciśnieniowo-przepływowego a skutecznością leczenia. Duży odsetek fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników oraz brak korelacji z objawami klinicznymi przesądził o niezalecaniu inwazyjnych badań urodynamicznych w diagnostyce OAB. Ich wykonanie jest wskazane w przypadku OAB opornego na farmakoterapię i przed wdrożeniem inwazyjnych metod leczenia.

Źródło: Colli 2003, Malone-Lee 2003, Malone-Lee 2009, Borkowski 2010, Radziszewski 2013, Radziszewski 2014

Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania nadreaktywności pęcherza moczowego u osób dorosłych. Największe i najbardziej znane badanie epidemiologiczne oceniające ilościowe objawy pęcherza nadreaktywnego to badanie Milsoma i badanie NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*). Badanie Milsoma przeprowadzono w Europie, obejmowało swoim zasięgiem Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię. Występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono pośrednio na 16,6% (kobiety 17,4%; mężczyźni 15,6%), co daje bezwzględną liczbę 22,18 mln pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym w badanych krajach. Na dolegliwości związane z pęcherzem nadreaktywnym cierpiało od ponad roku 79% badanych pacjentów (w tym 49% od ponad 3 lat). Najczęstszymi objawami podawanymi przez badanych pacjentów były częstomocz (85%), parcie naglące (54%) oraz nietrzymanie moczu z parcia (36%). O swoim problemie z lekarzem nigdy nie rozmawiało 40% chorych, a spośród pozostałych 60% tylko 27% jest leczonych (73% nigdy nie było leczonych, a w przypadku 27% leczenie się nie powiodło).

Podobne badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w ramach programu NOBLE. W badaniu tym występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono na 16,9% wśród kobiet oraz 16% wśród mężczyzn. W odniesieniu do nietrzymania moczu z parcia, wzrost występowania jest obserwowany po 44. roku życia u kobiet (z 2% przed do 19% po) i po 64. roku życia u mężczyzn (odpowiednio z 0,3 do 8,9%).

Źródło: Radziszewski 2007

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

Źródło: PTU 2010

Rokowanie


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

Źródło: Huang 2009, Wroński 2010, Stanford 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych z wskazaniem określonymi we wniosku.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Liczba pacjentów z wskazaniem OAB na terenie Polski: 10 000 – 15 000 Liczba pacjentów w której wnioskowane technologia jest obecnie stosowana: <i>Nie znam takich danych.</i> Liczebność populacji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej: <i>Okolo 15% populacja mężczyzn > 50 roku życia i okolo 16% - 17% populacji kobiet w wieku po menopauzalnym wg danych z piśmiennictwa europejskiego i światowego może zgłaszać dolegliwości zespołu pęcherza nadreaktywnego. W Polsce najczęściej pomocy w leczeniu tego zespołu poszukuje okolo 2,5% mężczyzn i 3% - 4% kobiet z objawami nietrzymania moczu towarzyszącemu parciom nagłym.</i>
	Ekspert wskazuje na brak danych dotyczących wielkości polskiej populacji chorych na OAB. Szacuje iż objawy występują u 16-20% dorosłych z przewagą kobiet. Według szacunków Eksperta z pomocą Vesicare obecnie jest leczonych okolo 10-20% z ok. 200 tys. chorych stosujących leki atymuskarydowe. Liczebność populacji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej: <i>„Liczba pacjentów z objawami pęcherza nadreaktywnego nie powinna zwiększyć się w sposób istotny, ponieważ zwykle do wstępnego rozpoznania i zastosowania oxybutyniny/100% odpłatności/ wystarczające jest nieinwazyjne badanie urodynamiczne.”</i>
Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii	<i>Brak jest badań epidemiologicznych populacji Polskiej. Z oszacowań wg. danych światowych, należy sądzić, że na pęcherz nadreaktywny choruje w Polsce ok 10% populacji, z czego 1-2% wymaga leczenia.</i> Według szacunków Eksperta z pomocą Vesicare obecnie jest leczonych kilkadziesiąt tysięcy pacjentów rocznie, przy czym ponad połowa z nich stosuje leczenie pełnopłatne z racji na trudny dostęp do badania urodynamicznego i długi czas oczekiwania na badanie. Liczebność populacji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej: <i>Z pewnością populacja w której będzie refundowany lek wzrośnie, ale nie uważam aby to był istotny wzrost (rzędu kilkunastu procent). Poprawi się natomiast rozpoznawalność pęcherza nadreaktywnego, ponieważ będą brane pod uwagę objawy, a nie obserwacje urodynamiczne.</i>

Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi liczebność populacji chorych z pęcherzem nadreaktywnych leczonych lekami refundowanymi w roku 2014 wynosi 70 725, z czego ok. 22 937 osób stosuje SOL. Natomiast liczebność populacji wykonującej badanie urodynamiczne wynosi 82 852 osób. W roku 2015* populacja chorych leczonych refundowaną TOL lub SOL wyniosła 61 029 osób, z czego populacja przyjmująca SOL wyniosła 18 698 osób.

Tabela 7. Liczba pacjentów przyjmujących refundowane produkty lecznicze zawierające SOL lub TOL.

Rok	2012	2013	2014	2015*
Liczba pacjentów	66 980	61 228	70 725	61 029

*dane dla roku 2015 obejmują miesiące od stycznia do sierpnia;

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż populacja która nie leczy się z powodu uzyskania wyniku DO- lub rezygnacji z terapii refundowanej wynosi ok. 12 tys. osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.pturol.org.pl/>
- <http://uroweb.org/guidelines/>
- <https://www.auanet.org/education/aua-guidelines.cfm>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2015 r. Ze względu na dużą ilość odnalezionych publikacji w niniejszej AWA opisano wytyczne i rekomendacje opublikowane po 2010 r. przez najważniejsze międzynarodowe, zagraniczne i polskie organizacje zajmujące się zagadnieniami urologicznymi. Do przeglądu włączono 4 polskie (*Radziszewski 2014, Radziszewski 2013, Radziszewski 2010, PTU 2010*) oraz 4 zagraniczne (*NICE 2015, EAU 2015, AUA 2014/2015, CUA 2012*) publikacje.

Podsumowanie rekomendacji dot. zastosowania badania urodynamicznego w diagnostyce OAB: odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, iż podstawą rozpoznania OAB powinny być: szczegółowy wywiad medyczny i nieinwazyjne badanie urodynamiczne pod postacią 3-dniowego dzienniczka mikcji. W trakcie diagnostyki należy wykluczyć inne możliwe przyczyny występujących objawów. **Inwazyjne badania urodynamiczne powinny być stosowane u pacjentów niereagujących na farmakoterapię oraz przed rozpoczęciem leczenia inwazyjnego.**

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

Szczegółowe zalecenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd metod diagnostycznych oraz interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>Zalecenia zespołu ekspertów Polska Radziszewski 2014</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych</u></p> <p><u>Rozpoznanie:</u> OAB jest rozpoznaniem objawowym, stawianym w oparciu o objawy zgłaszane przez pacjenta oraz wywiad kliniczny. Obiektywizacji objawów dokonuje się polecając pacjentowi prowadzenie dzienniczka mikcji, który uwzględnia również ocenę nasilenia parcia naglącego. Rozpoznanie musi być uzupełnione wykonaniem badań wykluczających istnienie innych patologii, które mają podobne objawy. Zalecany zakres badań to ocena m kroskopowa i biochemiczna moczu oraz ocena obrazowa dróg moczowych.</p> <p><u>Leczenie zachowawcze:</u> każda osoba z rozpoznaniem pęcherzem nadreaktywnym powinna być poinformowana o możliwości leczenia zachowawczego z wykorzystaniem: modyfikacji stylu życia, treningu pęcherza oraz ćwiczeń mięśni dna miednicy. Takie postępowanie może stanowić uzupełnienie farmakoterapii.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>I linia: leki antymuskarynowe w dawkach terapeutycznych i zgodnie z zalecaną częstością podawania. Nie należy proponować leków antymuskarynowych osobom, u których leki te są przeciwwskazane (jaskra z wąskim kątem przesączania, <i>myastenia gravis</i>). U takich osób należy od razu zastosować leczenie II linii. Z uwagi na różnice w tolerancji i skuteczności występujące pomiędzy lekami antymuskarynowymi należy ocenić działanie co najmniej dwóch różnych leków, przy czym przynajmniej jeden z nich powinien być preparatem o długim czasie półtrwania. Oceny efektów leczenia dokonuje się po minimum 4 tyg. od włączenia każdego leku.</p> <p>II linia: jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii II rzutu. Farmakoterapią z wyboru jest mirabegron (jedyne zarejestrowany preparat beta-3-adrenomimetyczny – nie jest refundowany).</p> <p>Leczenie inwazyjne – toksyna botulinowa, Leczenie chirurgiczne – ileocystoplastyka.</p>
<p>Zalecenia zespołu ekspertów Polska Radziszewski 2013</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego</u></p> <p>Pęcherz nadreaktywny jest rozpoznaniem objawowym.</p> <p>Rozpoznanie pęcherza nadreaktywnego ustala się w oparciu o wywiad i nieinwazyjne badanie urodynamiczne pod postacią 3-dniowego dzienniczka mikcji wypełnionego przez pacjenta.</p> <p>Inwazyjne badania urodynamiczne (cystometria, badanie ciśnieniowo-przepływowe) nie są zalecane w diagnostyce niepowikłanego pęcherza nadreaktywnego (wskazane jest ich wykonanie w przypadku OAB opornego na farmakoterapię i przed wdrożeniem inwazyjnych metod leczenia)</p>
<p>Wytyczne zespołu ekspertów Polska Radziszewski 2010</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Wytyczne zespołu ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym</u></p> <p>Informacje dotyczące diagnostyki zawarte w niniejszych wytycznych przedstawiono w rozdz. 3.2</p> <p><u>Postępowanie terapeutyczne - uwagi ogólne:</u></p> <p>W przypadku dobrej tolerancji leczenia pierwsza ocena powinna mieć miejsce po upływie 2-3 mies. i jeżeli leczenie jest skuteczne powinno być kontynuowane przez okres minimum 6 mies. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne po 2-3 mies., przy przestrzeganiu przez pacjentkę zaleceń terapeutycznych, należy rozważyć skierowanie pacjentki do ośrodka o wyższym stopniu referencyjności.</p> <p>W trakcie kontrolnej wizyty (po 2-3 mies.) należy ocenić: stopień poprawy oceniany przez pacjenta, stopień poprawy oceniany przez lekarza, stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (jeśli nie były przestrzegane i brak jest poprawy klinicznej, należy ponowić zalecenia).</p> <p>W trakcie kontroli obowiązują wszystkie punkty wywiadu (rozdz. 3.2) oraz ogólna ocena poprawy w skali 5 stopniowej (pogorszenie, brak poprawy, niewielka poprawa, znaczna poprawa, wyleczenie). Nie obowiązują natomiast badanie fizykalne oraz badania diagnostyczne, jeżeli ich wykonanie nie jest sugerowane przez wywiad z pacjentką lub wytyczne co do diagnostyki i monitorowania innych schorzeń i/lub leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie pęcherza nadreaktywnego:</u> Modyfikacje stylu życia i fizykoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana diety (np. zmniejszenie spożycia napojów gazowanych, kofeiny, sztucznych środków słodzących); • nie jest rekomendowane ograniczanie ilości przyjmowanych płynów, jeśli dobową ilość płynów nie przekracza 3 l. • trening pęcherza należy zalecać tylko tym pacjentkom, które są skłonne ściśle go przestrzegać przez minimum 6 tyg. • elektrostymulacja mięśni dna miednicy, techniki biofeedback nie są rekomendowane w postępowaniu podstawowym w przypadku pęcherza nadreaktywnego. <p><u>Farmakoterapia:</u> Farmakoterapia lekami antycholinergicznymi jest podstawowym sposobem leczenia pęcherza nadreaktywnego i naglącego nietrzymania moczu. Rekomendowane jest stosowanie dawkowania zgodnego z rejestracją leku. (darifenacyna 1x7,5-15mg, fesoterodyna 1x4-8mg, oksybutynina 3x5mg, solifenacyna 1x 5-10mg, tolterodyna 2x2mg, trospium 2x20mg). Zmniejszenie rekomendowanej dawki powoduje istotne obniżenie skuteczności terapii i nie jest zalecane. W przypadku nietolerancji rekomendowanej dawki, zalecana jest zmiana preparatu. Rekomendowane jest stosowanie leków nowej generacji, zwłaszcza u osób w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi, z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa (darifenacyna, fesoterodyna, solifenacyna). Miejscowa estrogenoterapia może być skuteczna w łagodzeniu objawów OAB, gdy współistnieją one ze zmianami zanikowymi w obrębie układu moczowo-płciowego u kobiet w okresie około i pomenopauzalnym. Nie należy jednak stosować estrogenów (w monoterapii) w leczeniu NNM i OAB, ponieważ brak jest dowodów wskazujących na ich bezpośredni wpływ na dolne drogi moczowe. Estrogeny należy zawsze kojarzyć z lekami antycholinergicznymi. Skuteczność farmakoterapii należy oceniać po 2-3 mies., jeżeli wcześniej nie pojawiły się nasilone, istotne dla pacjentki objawy niepożądane. Farmakoterapia powinna trwać minimum 6 mies. Jeżeli po 6 mies., po odstawieniu leku występuje nawrót dolegliwości, należy na nowo włączyć farmakoterapię.</p> <p><u>Leczenie zabiegowe:</u> Do rozważenia jedynie przy braku skuteczności postępowania podstawowego. Rekomendowane jest tu stosowanie toksyny botulinowej dopęcherzowo oraz neuromodulacji korzeni krzyżowych. Powinno być ono prowadzone w ośrodkach referencyjnych.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) Polska PTU 2010 Metodyka przygotowania publikacji: implementowane wytyczne EAU Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu</u> Leki stosowane w OAB/ DO o najwyższym poziomie wiarygodności dowodów potwierdzających ich skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwmuskarynowe (tolterodyna, trospium, solifenacyna, darifenacyna). Konieczne są dalsze badania w celu określenia, które leki powinny być używane w terapii pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu. Żaden z powszechnie stosowanych leków przeciwmuskarynowych (darifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna i trospium) nie jest idealnym lekiem w leczeniu pierwszego rzutu u wszystkich chorych z OAB/DO. Optymalne leczenie powinno być zindywidualizowane zależnie od chorób współistniejących pacjenta, przyjmowanych przez niego innych leków oraz profilu farmakologicznego poszczególnych leków. • leki o działaniu mieszanym (oksybutynina, propiweryna); • hormony (desmopresyna, w przypadku mikcji nocnych; należy zachować ostrożność z powodu ryzyka hiponatremii, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku.
Rekomendacje zagraniczne	
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Wielka Brytania</p>	<p><u>Kluczowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia OAB</u> Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego OAB należy pacjentowi przedstawić informacje o następujących kwestiach: prawdopodobieństwie uzyskania sukcesu terapeutycznego i związanych z nim najczęstszych działaniach niepożądanych; częstotliwości przyjmowania oraz drodze podania leków; związku wystąpienia niektórych działań niepożądanych (tj. suchota w ustach, zaparcia) z rozpoczęciem działania leku; wystąpienia pełnych efektów terapii dopiero po</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2015</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: aktualizacja wytycznych z 2013 r., przegląd systematyczny Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>4 tyg.</p> <p>W pierwszej linii leczenia kobiet z OAB zaleca się podjęcie terapii oksybutyniną IR (o natychmiastowym uwalnianiu, <i>ang. immediate release</i>), tolterodyną IR lub darifenacyną – rozpoczynając od najniższej zalecanej dawki. Jeżeli farmakoterapia powyższymi lekami nie przynosi spodziewanego efektu lub jest on niewystarczający wówczas rekomenduje się zmianę stosowanej dawki bądź zastosowanie innego leku o najniższym koszcie zakupu (wśród możliwych do podania leków wymieniana jest również solifenacyna).</p> <p><u>Badanie urodynamiczne w diagnostyce OAB</u></p> <p>Cystometria, ambulatoryjne badanie urodynamiczne oraz wideourodynamiczne nie powinno być wykonywane przed rozpoczęciem zachowawczego leczenia nietrzymania moczu.</p> <p>Cystometrię można wykonać po przeprowadzeniu dokładnego wywiadu i badania, przed wykonaniem operacji, min. u kobiet które mają objawy OAB wskazujące na DO.</p> <p>Ambulatoryjne badanie urodynamiczne i wideourodynamiczne należy rozważyć jeżeli diagnoza jest niepewna po przeprowadzeniu nieinwazyjnych badań urodynamicznych.</p>
<p>European Association of Urology (EAU) Europa EAU 2015</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów. Źródło finansowania: zadeklarowano brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p>	<p><u>Badanie urodynamiczne w diagnostyce OAB</u></p> <p>Należy poinformować pacjenta, iż wynik badania urodynamicznego może być przydatny w czasie decyzji odnośnie wyboru leczenia, jednakże jest niewiele dowodów wskazujących na możliwość przywydywania wyn ku leczenia za pomocą tych badań [C].</p> <p>Badanie urodynamiczne nie powinno być wykonywane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia zachowawczego nietrzymania moczu [B].</p> <p>Badanie powinno być wykonane jeżeli jego wynik może wpłynąć na wybór inwazyjnej metody leczenia [B].</p> <p><u>Zastosowanie solifenacyny</u></p> <p>U pacjentów z nagłym nietrzymaniem moczu powinno się stosować leki przeciwmuskarynowe IR lub ER [A].</p> <p>Leki przeciwmuskarynowe powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka lub z zaburzeniami funkcji poznawczych [B].</p> <p>U starszych pacjentów stosujących leki przeciwmuskarynowe w celu kontroli nietrzymania moczu należy rozważyć modyfikację innych przyjmowanych leków w celu ograniczenia całkowitego działania antycholinergicznego [C].</p> <p>U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych leczonych lekami antymuskarynowymi należy przeprowadzić badanie funkcji umysłowych [C].</p> <p>Siła zalecenia: A – opierająca się na badaniach klinicznych dobrej jakości z co najmniej jednym randomizowanym badaniem, wskazujących spójną rekomendację; B – bazująca na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badania z randomizacją; C – wydana pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości,</p>
<p>American Urological Association (AUA) USA AUA 2014/2015</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i opinie ekspertów. Źródło finansowania: część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p>	<p><u>Kluczowe wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pęcherza nadreaktywnego (nieneurogennego)</u></p> <p>W trakcie diagnostyki powinny zostać opisane symptomy i objawy charakterystyczne dla OAB. Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny objawów pacjenta. Prawidłowa diagnostyka powinna się składać z minimum: opisu historii choroby, badania fizykalnego i badania moczu.</p> <p>U niektórych pacjentów w celu: postawienia wiarygodnej diagnozy OAB, wykluczenia innych chorób oraz opracowania planu leczenia konieczne jest wykonanie dodatkowych badań: posiewu mikrobiologicznego, oceny zalegania, dzienniczka mikcji oraz zastosowanie odpowiednich kwestionariuszy.</p> <p>OAB nie jest chorobą lecz zespołem objawów, które zwykle nie zagrażają życiu pacjenta. Po wyeliminowaniu w trakcie diagnostyki wymagających leczenia przyczyn OAB, podjęcie przez pacjenta i/lub opiekuna decyzji o nieleczeniu jest jedną z dopuszczalnych opcji.</p> <p>Lekarz powinien poinformować pacjenta o następujących kwestiach: prawidłowym funkcjonowaniu dolnych dróg moczowych, aktualnej wiedzy o OAB, korzyściach i ryzyku związanym z aktualnie znanymi metodami leczenia OAB, możliwej konieczności przeprowadzenia kilku linii leczenia w celu uzyskania satysfakcjonującej kontroli objawów.</p> <p>Terapia behawioralna (trening pęcherza, strategii kontroli pęcherza, trening mięśni dna miednicy, odpowiednia gospodarka płynami) powinna być zaproponowana w pierwszej linii leczenia. (<i>siła dowodów B</i>)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Można zaoferować pacjentom transdermalne systemy oksybutyniny (<i>siła dowodów C</i>)</p> <p>Pacjenci oporni na terapię behawioralną i farmakologiczną, jeżeli wymagają dodatkowego leczenia, powinni być poddani ocenie przez innego specjalistę</p> <p><u>Badanie urodynamiczne w diagnostyce OAB</u></p> <p>Badania urodynamiczne, cystoskopia oraz badania USG nerek i pęcherza moczowego nie powinny być wykonywane we wstępnej diagnostyce nieskomplikowanych przypadków.</p> <p><u>Farmakoterapia:</u></p> <p>Lekarze powinni proponować w ramach II linii terapii leki antymuskarynowe oraz doustne inhibitory receptorów adrenergicznych β_3 (<i>siła dowodów B</i>)</p> <p>Jeżeli zarówno formuły IR jak i ER są dostępne, rekomenduje się stosowanie leków ER z powodu mniejszej częstości występowania suchości w ustach β_3 (<i>siła dowodów B</i>)</p> <p>Jeżeli pacjent doświadcza nieodpowiedniej kontroli objawów lub nieakceptowalnych efektów ubocznych w terapii jednym lekiem antymuskarynowym, należy zmienić jego dawkę lub wypróbować inny lek antymuskarynowy lub inhibitor receptorów adrenergicznych β_3</p> <p>Nie należy stosować leków antymuskarynowych u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta przesączania, chyba że ich użycie zostanie zaakceptowane przez okulistę. Należy zachować szczególną uwagę podczas podania leków antymuskarynowych u pacjentów z upośledzonym opróżnianiem żołądkowym lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie</p> <p>Zaprzestanie skutecznej terapii lekami antymuskarynowymi z powodu występowania zaparć i suchości w ustach powinno zostać poprzedzone próbą leczenia wspomnianych działań niepożądanych.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu leków antymuskarynowych u pacjentów stosujących inne preparaty o właściwościach antycholinergicznym.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu leków antymuskarynowych i inhibitorów receptorów adrenergicznych β_3 u słabych pacjentów</p> <p>Brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do solifenacyny, jest ona uwzględniana jako jeden z leków antymuskarynowych.</p> <p>Siła dowodu: A – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych dobrej jakości lub wyjątkowo na dobrych badaniach obserwacyjnych; B – opierająca się na randomizowanych badaniach klinicznych o niedużej ilości uchybień proceduralnych lub uogólnień lub na ogólnie dobrych badaniach obserwacyjnych; C – dane z badań obserwacyjnych, które są niespójne lub o małej próbie lub są inne wady, które mogą potencjalnie wpływać na interpretację danych</p>
<p>Canadian Urological Association 2012 Kanada CUA 2012</p> <p>Źródło finansowania: część autorów przeglądu zadeklarowała różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p>	<p><u>Kluczowe wytyczne dotyczące leczenia nietrzymania moczu u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie behawioralne naglącego nietrzymania moczu powinno być rozważone przed zastosowaniem farmakoterapii lub leczenia operacyjnego. Metody te uwzględniają między innymi ustalenie harmonogramu m kcji, ograniczenie przyjmowania płynów (jeśli to możliwe) [B**], zaprzestanie palenia [C**], unikanie kofeiny i trening pęcherza [A**]. • W niektórych badaniach wykazano, że trening mięśni dna miednicy może być skuteczny. Sugeruje się, że może być skuteczniejszy niż oksybutynina w pierwszej linii leczenia [B**]. • Jeśli leczenie zachowawcze nie jest skuteczne należy rozważyć dodanie farmakoterapii. • Toksyna botulinowa typu A stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”), neuromodulacja i interwencja chirurgiczna są akceptowalnymi opcjami terapeutycznymi dla małego odsetka chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zachowawcze i farmakoterapię opartą na dostępnych zasobach. • Metody dostępne w Kanadzie obejmują oksybutyninę IR, ER lub postać transdermalną, <u>solifenacynę</u>, darifenacynę, trospium i fezoterodynę [1*A**]. Każda z tych metod wykazuje wyższą niż placebo skuteczność. Wybór leku może być zależny od doświadczenia lub preferencji lekarza prowadzącego, refundacji leku, preferencji chorego, pokrycia kosztów z ubezpieczenia. Kolejny lek antymuskarynowy może być zastosowany w przypadku braku skuteczności lub tolerancji wcześniejszej terapii. • Nowym lekiem, który będzie dostępny w przyszłości jest MIR, który wykazuje lepszą skuteczność niż placebo i porównywalną do tolterodyny. Profil bezpieczeństwa wydaje się być lepszy niż leków antymuskarynowych, jednak niezbędne są analizy w dłuższym okresie czasu. <p><u>Badanie urodynamiczne w diagnostyce OAB</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W rekomendacji nie odnoszono się do diagnostyki OAB</p> <p><u>Zastosowanie solifenacyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki antymuskarynowe są właściwe jako I. i II. linia leczenia naglącego nietrzymania moczu [B**]. • Oporne NNM definiowane jest w przypadku braku skuteczności 2 terapii lekiem antymuskarynowym <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p>*Poziomy rekomendacji: 1 - dane pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych lub minimum jednego badania randomizowanego; 2 - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub z minimum jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu pozornie eksperymentalnego; 3 - dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań porównawczych, badań mających na celu ustalenie korelacji, opisu przypadków; 4 - opinia z raportu komitetu ekspertów lub doświadczenia klinicznego autorytetu w dziedzinie;</p> <p>** Siła zalecenia: A – opierająca się na badaniach klinicznych dobrej jakości z co najmniej jednym randomizowanym badaniem, wskazujących spójną rekomendację, bazująca na dowodach poziomu 1; B – bazująca na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badań z randomizacją; bazująca na dowodach poziomu 2 lub 3; C – wydana pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości, bazująca na dowodach poziomu 4 lub opcjonalnie większość dowodów; D – brak możliwości rekomendacji lub dowody wskazujące, że lek nie powinien być rekomendowany</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA wykorzystano ostatecznie stanowiska 4 ekspertów, z czego 3 przedstawiono w poniższej tabeli. W czwartej z opinii, otrzymanej od [REDACTED] przekazano jedynie odpowiedź na pytania opisane w rozdz. 11.2., w którym to rozdziale przedstawiono również to stanowisko.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Urologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Brak aktywnego leczenia stosuje się, gdy objawy OAB są mało nasilone, nie obniżają istotnie jakości życia, możliwe do opanowania środkami absorpcyjnymi. Farmakoterapia – I linia leki antymuskarynowe, II linia mirabegron. Leczenie zabiegowe – wstrzyknięcia dopęcherzowe toksyny botulinowej.	<p>Terapie niefarmakologiczne – zachowawcze jak; nowe zalecenia dietetyczne, ograniczenie używek, treningi pęcherza moczowego, ćwiczenia mięśni miednicy mniejszej, metody „biofeedback”, stymulacje elektryczne i magnetyczne mięśni dna miednicy.</p> <p>Leczenie farmakologiczne to: leki antymuskarynowe jako I rzutu; <u>tolterodyna</u>, <u>solifenacyna</u>, oksybutynina. Następnie leki II rzutu - blokujący receptor beta-adrenergiczny. W trzeciej kolejności mogą być stosowane również wg. zaleceń towarzystw naukowych alfa-blokery jak: tamsulosyna, doxazosyna, alfuzosyna, silodosyna,</p> <p>Leczenie zabiegowe stosowane przy braku poprawy po leczeniu farmakologicznym; podawanie toksyny botulinowej A do ściany pęcherza moczowego,</p> <p>Leczenie chirurgiczne przy braku poprawy po w/w postępowaniu; zabiegi chirurgiczne na pęcherzu</p>	Obecnie we wskazaniu pęcherz nadreaktywny są stosowane leki antycholinergiczne (oksybutynina, <u>tolterodyna</u> , <u>solifenacyna</u>), beta 3 adrenomimetyczne (mirabegron) oraz toksyna botulinowa typu A (Botox)

Ekspert	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Urologii
		moczowym,	
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Vesicare jest lekiem antymuskarynowym nowej generacji i stosowanym na podobnych zasadach i wskazaniach jak inne leki antymuskarynowe.	Wnioskowana technologia medyczna w rzeczywistej praktyce nie może być zastąpiona inną technologią medyczną. Jeżeli będą brane pod uwagę w grupie leków antymuskarynowych, do których należy wnioskowana technologia, inne leki antymuskarynowe to one posiadają inną efektywność działania, objawy uboczne i właściwości lecznicze oraz dawkowanie.	Zmiana spowoduje, że u pacjentów tego niewymagających (czyli z pęcherzem nadreaktywnym) nie będą wykonywane badania urodynamiczne. Dzięki temu z jednej strony będą leczeni właściwi pacjenci (z nadreaktywnością pęcherza rozpoznaną w oparciu o dzienniczek m kcji), z drugiej strony pracownie urodynamiczne będą mogły wykonywać szybciej badania u tych pacjentów, którzy rzeczywiście tego wymagają.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Oksybutynina tabletki	Oksybutynina	Najtańszym lekiem antycholinergicznym jest oksybutynina, ale niestety jest słabo tolerowana przez pacjentów, powoduje liczne objawy niepożądane, a pacjenci często przerywają leczenie z powodu zarówno objawów ubocznych jak i słabej skuteczności. Oksybutynina nie jest uważana za złoty standard w leczeniu pęcherza nadreaktywnego.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Rekomendacje uważają że leki: solifenacyna i tolterodyna posiadają podobną skuteczność, ale różnią się profilem bezpieczeństwa i objawami ubocznymi.	Wnioskowana technologia medyczna jest jedną z najlepiej zbadanych technologii na świecie w tym wskazaniu. W wielu badaniach klinicznych porównując tę technologię z innymi lekami, wykazano jej wyższość nad innymi lekami w grupie leków antymuskarynowych w tym wskazaniu.	Według danych literaturowych najskuteczniejszym lekiem antycholinergicznym w leczeniu zarówno umiarkowanych jak i ciężkich postaci pęcherza nadreaktywnego jest solifenacyna. Solifenacyna jest również dobrze tolerowana przez pacjentów, co przekłada się na pozostawianie pacjentów na aktywnym leczeniu.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leki antymuskarynowe w tym solifenacyna są postępowaniem farmakologicznym I rzutu u chorych z nasilonymi objawami pęcherza nadreaktywnego.	Technologią rekomendowaną w wytycznych opracowanych przez towarzystwa naukowe w Polsce oraz w publikacjach naukowych jest w postępowaniu farmakologicznym wdrażanie leczenia opartego na lekach antymuskarynowych w tym wnioskowaną technologią	Rekomendowanymi według zaleceń Polskiego Towarzystwa Urologicznego lekami są tolterodyna i solifenacyna. Jest to zgodne z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego.
Dowody naukowe dotyczące zasadności wykonywania badania urodynamicznego, jako warunku finansowania terapii solifenacyną	Nie znane mi są publikacje wskazujące zasadność wykonywania inwazyjnego badania urodynamicznego jako warunku finansowania leczenia solifenacyną.	Nie są mi znane takie badania, które uzasadniałyby konieczność wykonywania badania urodynamicznego dla zastosowania wnioskowanej technologii medycznej – leczenia solifenacyną zespołu pęcherza nadreaktywnego.	Ekspert nie wskazał.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86), w Polsce w leczeniu wskazania „Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- *solifenacinum*;
- *tolterodinum*.

Wszystkie ww. substancje refundowane są przy poziomie odpłatności 30%. Dodatkowo dla pacjentów z nietrzymaniem moczu występującym w przebiegu stwardnienia rozsianego refundowana jest substancja oxybutyninum również refundowana przy poziomie odpłatności 30%.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę nie są tożsame z danymi zaprezentowanymi w niniejszym rozdziale. Są one jednak aktualne na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. W Obwieszczeniu z dnia 23 grudnia 2015 r. pojawiła się bowiem dodatkowa prezentacja leku zawierającego tolterodynę: Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 90 szt., kod EAN 5909991139520 (zmiana względem obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku – z dnia 24 czerwca 2014 r.). Ponadto uległa zmianie UCZ leków Vesicare.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Solifenacinum							
Vesicare 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990215584	108	113,4	78	30%	69,62
Vesicare 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990215553	108	113,4	39		93,34
Tolterodinum							
Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	5909991055271	28,08	29,48	36,4	30%	10,92
Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	90 szt.	5909991139520	87,48	91,85	105,09		31,53
Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 kaps.	5909991035235	12,96	13,61	18,06		5,42
Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 kaps.	5909991035549	27	28,35	35,27		10,58
Tolterodine Accord, tabl. powl., 1 mg	28 kaps.	5909990768981	6,48	6,8	9,1		3,14
Tolterodine Accord, tabl. powl., 2 mg	28 kaps.	5909990769025	12,96	13,61	18,06		5,42
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.	5909991008642	30,95	32,5	39		12,44
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	5909991008666	30,95	32,5	39		12,44
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	5909991008680	61,91	65,01	75,83		22,75
Uroflow 1, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648559	14,9	15,65	9,1		11,99
Uroflow 2, tabl. powl., 2 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990648641	15,45	16,22	18,2	7,93	

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż wartość refundacji produktów leczniczych zawierających SOLi TOL w 2014 r. w sumie wyniosła 5 330 444 zł z czego wydatki na SOL wyniosły 3 099 611 zł. Natomiast w 2015 r. łącznie wydano 4 629 314 (przy czym należy zauważyć, iż dane obejmują jedynie okres od stycznia do sierpnia), w tym wydatki na SOL wyniosły 2 462 481 zł.

Według oszacowań wnioskodawcy wydatki na SOL zarówno w 1 jak i 2 roku refundacji w scenariuszu aktualnym wynosić będą 4 609 887 zł, jest to kwota wyższa niż rzeczywista wskazana w danych przekazanych przez NFZ. Biorąc pod uwagę, iż w scenariuszu nowym SOL refundowana bez badania przejmuję cały rynek SOL refundowanej po badaniu oszacowanie wnioskodawcy należy uznać za konserwatywne.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak podjętego leczenia w przypadku niepotwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym (chorzy DO (-)) Brak podjętego leczenia w przypadku niepoddania się badaniu urodynamicznemu (chorzy DO(?))	<i>Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności finansowania solifenacyny jedynie u chorych na OAB potwierdzony badaniem urodynamicznym. Zasadnym jest zatem przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa opcji stanowiących obecną praktykę kliniczną z opcją alternatywną (wymienione w tabeli poniżej). Należy jednak mieć na uwadze, że celem analizy nie jest ocena skuteczności solifenacyny u chorych z potwierdzoną nadczynnością mięśnia wypieracza (DO (+)). W tej grupie chorych solifenacyna jest bowiem obecnie refundowana. Celem analizy jest ocena skuteczności SOL w grupach chorych, w których obecnie nie ma leczenia finansowanego ze środków płatnika publicznego</i>	Podejście prawidłowe względem pacjentów z subpopulacji DO(-). W odniesieniu do pacjentów z subpopulacji DO(?) wątpliwości budzi nie porównanie z tolterodyną. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.

Wnioskodawca w ramach swoich analiz przyjął, iż ocenia zasadność refundowania SOL jedynie u chorych na OAB potwierdzony badaniem urodynamicznym, a więc w populacji z nadczynnością mięśnia wypieracza (DO(+)). Należy zauważyć, iż przyjęcie jako komparatorów dla SOL w populacjach DO(-) oraz DO(?) braku leczenia farmakologicznego jest podejściem prawidłowym, ponieważ refundacja farmakoterapii TOL jest uwarunkowana przeprowadzeniem badania urodynamicznego i potwierdzenia w nim nadczynności mięśnia wypieracza. Oznacza to, że we wnioskowanych populacjach nie jest dostępna żadna refundowana farmakoterapia. Niemniej jednak wydaje się, iż możliwym jest, że w populacji DO(?) SOL będzie stosowana również u tych chorych, którzy przy przeprowadzeniu badania urodynamicznego mogliby otrzymać refundowaną TOL. Jest to tym bardziej prawdopodobne w świetle otrzymanych opinii ekspertów, którzy wskazali, iż inwazyjne badanie urodynamiczne jest badaniem bardzo nieprzyjemnym, obciążonym powikłaniami, w związku z czym pacjenci mogą otrzymać leczenie farmakologiczne bez przeprowadzenia tegoż badania najprawdopodobniej będą decydować się w pierwszej kolejności na stosowanie SOL we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Oznacza to, iż TOL pomimo różnic w populacji względem wnioskowanej dla SOL, może również być komparatorem dla SOL i zasadnym byłoby przedstawienie w ramach przedłożonych analiz również wyników porównania SOL vs TOL w celu porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa. Należy tu również zauważyć, iż w powyższym kontekście w ramach analizy wpływu na budżet wydaje się zasadne także uwzględnienie możliwości przejmowania udziałów w rynku przez SOL od TOL dla pacjentów z populacji DO(?) – a więc nowych pacjentów, którzy zgłaszają się do lekarza z podejrzeniem OAB.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Zgodnie z przedłożonymi analizami, przegląd systematyczny w analizie klinicznej wnioskodawcy podzielony został na cztery etapy. Każdy etap miał inny cel (szczegółowe informacje na str. 46 AKL wnioskodawcy). **Ze względu na przedmiot niniejszej analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii solifenacyną vs PLC bez wykonywania badania urodynamicznego w populacjach: DO(-) oraz DO(?), w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić szczegółową weryfikację oraz wyniki jedynie tych z włączonych opracowań wtórnych i badań, które dot. powyższego porównania technologii w populacjach odpowiadających bądź, jak najbardziej zbliżonych do wnioskowanych. Po szczegółowej analizie przedstawionych w AKL dowodów stwierdzono, iż wnioskowanej populacji odpowiadają jedynie publikacje włączone do III etapu przeglądu wnioskodawcy. Dotyczyły one bowiem subpopulacji DO(?). W związku z powyższym jedynie ten etap przeglądu został poddany weryfikacji i został przedstawiony w niniejszej AWA. Wyniki badań włączonych w ramach pozostałych etapów przeglądu wnioskodawcy znajdują się we właściwych rozdziałach przedłożonej AKL. Ponadto w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* przedstawiono głównie dodatkowe wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii uzyskane dla porównania wyników z sprzed terapii oraz po 12 tyg. leczenia SOL w populacji DO(-) – na podstawie badanie jednoramiennego *Tanaka 2010*.**

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Ze względu na fakt, iż w głównej części analizy klinicznej niniejszej AWA prezentowano wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii vs PLC w populacji chorych, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego – DO(?) (III etap przeglądu systematycznego wnioskodawcy), a wyniki badań włączonych w ramach pozostałych etapów przeglądu wnioskodawcy nie odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu, poniżej przedstawiono jedynie ocenę dot. metodyki wykonania III etapu przeglądu.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do III etapu przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego niepotwierzonego badaniem urodynamicznym (chorzy DO (-) lub chorzy, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego)</i>	<i>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. SUI</i>	Komentarz pod tabelą
Interwencja	<i>Solifenacyna w dawce zgodnej z zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vesicare (5 lub 10 mg raz na dobę w podaniu doustnym)</i>	<i>Inna niż wymienione</i>	Brak uwag
Komparatory	<i>Brak leczenia (PLC, placebo)</i>	<i>Inny niż wymienione</i>	Brak uwag
Punkty końcowe	<i>Punkty końcowe związane z objawami OAB (np. liczba mikcji, epizody parcia naglącego), profil bezpieczeństwa oraz jakość życia. Komentarz autorów analiz: jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.</i>	<i>Inne niż wymienione</i>	Brak uwag
Typ badań	<i>Badania pierwotne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej);</i>	<i>Opisy przypadków, opracowania poglądowe</i>	Brak uwag
Inne kryteria	<i>publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim</i>	<i>publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski</i>	Brak uwag
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa			
Populacja	<i>Jak w bazach głównych</i>		Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<i>Jak w bazach głównych</i>		Brak uwag
Komparator	<i>n/d</i>		Brak uwag
Punkty końcowe	<i>Profil bezpieczeństwa</i>	<i>Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</i>	Brak uwag
Metodyka	<i>Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</i>	<i>Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</i>	Brak uwag
	<i>Inne niż wymienione</i>	<i>Inne niż wymienione</i>	Brak uwag

Komentarz Agencji dot. kryterium włączenia dla populacji:

Pomimo wskazanego kryterium włączenia do III etapu przeglądu badań przeprowadzonych w populacji DO(?) oraz DO(-) w ramach niego nie zidentyfikowano badań, które zostałyby przeprowadzone w populacji DO(-), a porównywałyby SOL vs PLC. We wszystkich włączonych badaniach pierwotnych rozpoznanie OAB było oparte o stwierdzenie występowania jego objawów na przestrzeni ostatnich 3 lub 6 mies. oraz danych pochodzących z dzienniczka mikcji. Również w ramach włączonych opracowań wtórnych nie wykorzystywano badania urodynamicznego do diagnostyki OAB. Oznacza to, iż włączone do tegoż etapu przeglądu wnioskodawcy dowody naukowe odpowiadają na problem decyzyjny dot. jedynie populacji DO(?), czyli populacji chorych, którzy nie poddali się badaniu urodynamicznemu. W efekcie w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badań, które dotyczyłyby porównania SOL vs PLC jedynie w populacji DO(-), a więc w subpopulacji chorych, u których wykonano badanie urodynamiczne, ale nie potwierdzono u nich nadczynności mięśnia wypieracza. Ponadto w ramach weryfikacji przedłożonej AKL również nie zidentyfikowano badań, które umożliwiłyby wykonanie powyższego porównania (SOL vs PLC) w populacji DO(-). Powyższe niewątpliwie stanowi ograniczenie dostępnych dla SOL dowodów, tym niemniej należy zauważyć, iż w zakresie populacji DO(?), znajduje się również subpopulacja chorych DO(-). Oznacza to, iż pomimo braku możliwości przeprowadzenia AKL dla porównania SOL vs PLC wyłącznie w subpopulacji pacjentów DO(-), tacy chorzy są również uwzględnieni w wynikach badań włączonych dla populacji DO(?), a więc tych włączonych do III etapu przeglądu wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library, a do odnalezienia innych raportów HTA oraz opracowań wtórnych wykorzystano dodatkowo bazę prowadzoną przez Centre for Reviews and Dissemination w Yorku. Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych (*National Institutes of Health*). W procesie wyszukiwania korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych. Przegląd jest aktualny na dzień 24.02.2015 r. (22.04.2015 r. – dla etapu II).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. technologii wnioskowanej oraz problemu zdrowotnego), a także sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii ich wykonania (zostało wykonane przez dwóch niezależnych analityków). Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *solifenacin*) oraz problemu zdrowotnego (m.in. *OAB, overactive bladder*). Wyszukiwanie kontrolne zostało przeprowadzone dnia 22.09.2015 r. W jego rezultacie odnaleziono następujące badania, które zostały opublikowane przed datą złożenia wniosku, a nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę: *Reynolds 2015, Liu 2014* oraz *Park 2014*, a ponadto w przeglądzie systematycznym zawartym w AE nie uwzględniono opracowania *Nazir 2015*. Powyższe wskazane zostało w piśmie ws. niespełniania wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca uwzględnił jedynie badanie *Park 2014*, jako uzupełnienie wyników efektywności praktycznej. Nieuwzględnienie pozostałych opracowań wnioskodawca argumentował następująco: badanie *Liu 2014* (...) *nie tylko nie spełnia kryteriów włączenia, ale także nie wnosi dodatkowych danych* (...). *Eksperymentalne badanie jednoramienne*

(...) przeprowadzone było w takim samym okresie obserwacji jak pozostałe włączone badania eksperymentalne. Badanie to nie zmienia zatem ogólnego wniosku w analizie. Przegląd systematyczny Reynolds 2015 spełnia kryteria włączenia, jednak istnieje prawdopodobieństwo, że jej wyniki nie są miarodajne w przypadku oceny solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia. Wnioskodawca powołuje się na wyniki, które wskazują na obniżenie częstości liczby mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w grupie PLC, co stanowi odmienny wniosek niż w przypadku pozostałych przeglądów systematycznych (Leo 2012, Buser 2012). Po przeanalizowaniu powyższych argumentów analitycy Agencji przyjmują, że nieuwzględnienie badań Reynolds 2015 oraz Liu 2014 nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy. Natomiast nieuwzględnienie opracowania Nazir 2015 w AE wnioskodawcy zostało uargumentowane brakiem przeprowadzenia oceny dla porównania SOL vs TOL (którego to porównania dot. wskazywana publikacja). Komentarz analityków Agencji dot. powyższego znajduje się w części AWA, dot. oceny analizy ekonomicznej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do III etapu przeglądu systematycznego wnioskodawcy, odpowiadającemu przeprowadzeniu AKL w populacji DO(?), oraz DO(-), włączono:

- 2 przeglądy systematyczne¹:
 - ✓ Buser 2012 – przegląd systematyczny wraz z wykonaną metaanalizą sieciową, podsumowującą dostępne dane (dot. skuteczności i bezpieczeństwa) z RCT oceniających najczęściej stosowane w OAB leczenie antymuskarynowe w porównaniu do PLC lub innego aktywnego leczenia,
 - ✓ Luo 2012 – przegląd systematyczny i metaanaliza, mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SOL względem PLC oraz TOL oraz dwóch dawek SOL między sobą (5 i 10 mg) w leczeniu OAB.
- oraz 3 pierwotne badania z randomizacją² (opisane w łącznie 5 publikacjach), które porównywały oceniany lek z placebo – w celu uzupełnienia analizy skuteczności o wyniki AKL względem jakości życia pacjentów z OAB:
 - ✓ VIBRANT (Crosby 2011, Vardy 2009),
 - ✓ VENUS (Serels 2010, Karram 2009),
 - ✓ Yamaguchi 2007.

Należy zauważyć, iż obu ww. przeglądach systematycznych, uwzględniono publikacje dla badań VIBRANT (Vardy 2009) oraz VENUS (Karram 2009) jak również badania: Cardozo 2008, Chapple 2004, Chapple 2004a, Cardozo 2004, Chapple 2005, Chu 2009. Natomiast badanie Yamaguchi 2007 zostało uwzględnione jedynie w opracowaniu wtórnym Buser 2012.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań klinicznych oraz opracowań wtórnych włączonych do III etapu przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w którym porównywano skuteczność SOL bez badania urodynamicznego vs PLC.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania/ Punkty końcowe**
PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE			

¹ **Komentarz analityka AOTMiT:** W obu przeglądach nie przedstawiono informacji dot. ograniczenia czy też podziału populacji chorych, a tym samym uzyskanych wyników w zależności od wykonania i wyniku badania urodynamicznego. W żadnym z opracowań nie wskazano, czy w którymkolwiek z włączonych badań przeprowadzono badanie urodynamiczne.

² **Komentarz analityka AOTMiT:** We włączonych badaniach pierwotnych rozpoznanie OAB było uwarunkowane w oparciu o zgłaszane przez pacjentów objawy OAB (na przestrzeni ostatnich 3 mies. w badaniach VIBRANT: ≥ 8 mikcji oraz ≥ 1 epizod parcia naglącego z/ bez nietrzymaniem moczu na dobę; oraz VENUS: średnio ≥ 1 epizod parcia naglącego z lub bez nietrzymaniem moczu na dobę oraz ≥ 8 mikcji na dobę i/ lub moczenie nocne; lub na przestrzeni min. 6 mies. w badaniu Yamaguchi 2007 oraz stwierdzenie średniej liczby mikcji ≥ 8 , ≥ 3 epizodów parcia naglącego i/ lub ≥ 3 epizodów nagłego nietrzymania moczu, raportowanego w 3-dniowym dzienniczku mikcji). Nie uwarunkowano więc włączenia pacjentów do badania od przeprowadzenia badania urodynamicznego.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania/ Punkty końcowe**
<p>Buser 2012*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Watson Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antymuskarynowych w leczeniu OAB;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa);</p> <p>Przeszukane bazy danych: do przeglądu początkowo włączono przegląd systematyczny <i>Nabi 2006</i> oraz 3 metaanalizy (<i>Chapple 2005, Novara 2008</i> oraz <i>Madhuvrata 2012</i>), następnie przeprowadzono uzupełniający przegląd systematyczny w bazach Medline i Scopus. Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne, rozdziały książek i referencje włączonych publikacji oraz skontaktowano się z producentami leków oraz grup prowadzących badania kliniczne. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2012 r.</p> <p>Ocena wg kryteriów Cook'a: spełnione wszystkich 5 kryteriów;</p>	<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania z grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo co najmniej 2 leków antymuskarynowych lub oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków antymuskarynowych w porównaniu z PLC; • publikacje opublikowane w dowolnym języku. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania typu <i>cross-over</i> oraz badania opisane jedynie w abstraktach; • badania, w których leki antymuskarynowe podawano do pęcherza moczowego, oceniane leki wywoływały mniej bezpośredni efekt działania antymuskarynowego lub też badania, w których oceniane leki przestano stosować w praktyce klinicznej. 	<p>Do przeglądu ogółem włączono 90 publikacji. W tym 10 publikacji oceniających solifenacynę. Dla porównania SOL vs PLC włączono 8 publikacji: <i>Chu 2009, VENUS (Karram 2009), VIBRANT (Vardy 2009), SUNRISE (Cardozo 2008), Yamaguchi 2007, Chapple 2004, Chapple 2004a, Cardozo 2004;</i></p> <p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba mikcji; • nietrzymanie moczu; • naglące parcie na mocz; • nietrzymanie moczu z parcia naglącego; • liczba mikcji nocnych; • profil bezpieczeństwa. <p>Liczebność grup: brak informacji o sumarycznej liczbie pacjentów włączonych do poszczególnych grup w metaanalizie; na str. 142 AKL wnioskodawcy przedstawiono krótkie charakterystyki poszczególnych badań pierwotnych dla SOL, w tym inf. dot. liczebności poszczególnych grup.</p>
<p>Luo 2012*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation (Chiny)</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza);</p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase i The Cochrane Library (wyłącznie CENTRAL). Dodatkowo ręcznie przeszukano listy referencji odnoszących się do OAB w zidentyfikowanych raportach, przeglądach i innych istotnych publikacjach. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 stycznia 2011 roku;</p> <p>Ocena wg kryteriów Cook'a: spełnione wszystkich 5 kryteriów;</p>	<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania z grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SOL w następujących porównaniach: SOL vs PLC, SOL vs TOL oraz SOL (5 mg) vs SOL (10 mg); • publikacje anglojęzyczne oraz badania opublikowane w języku innym niż angielski (badania tłumaczone przez wykonaniem oceny); • dopuszczano włączenie duplikatów. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania innego typu niż RCT; • badania, w których przedstawione wyniki lub oceniane interwencje nie stanowiły przedmiotu analizy w ramach wykonywanego przeglądu. 	<p>Do przeglądu włączono 13 publikacji (9 badań typu RCT) oceniających SOL <i>p.o.</i> w leczeniu OAB i spełniających kryteria włączenia. Dla porównania SOL vs PLC włączono 6 badań RCT (9 publikacji): <i>VENUS (Karram 2009 – publ. główna), VIBRANT (Vardy 2009), SUNRISE (Cardozo 2008), Chapple 2004, Chapple 2004a, Cardozo 2004.</i></p> <p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba mikcji; • nietrzymanie moczu; • naglące parcie na mocz; • nietrzymanie moczu z parcia naglącego; • liczba mikcji nocnych; • objętość wydalonego moczu w czasie mikcji; • profil bezpieczeństwa. <p>Liczebność grup: 3 311 chorych z OAB włączonych do obu grup łącznie; na str. 144 AKL wnioskodawcy przedstawiono krótkie charakterystyki poszczególnych badań pierwotnych dla SOL, w tym inf. dot. liczebności poszczególnych grup;</p>
BADANIA PIERWOTNE			
<p>Yamaguchi 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe - 155 ośrodków w Japonii, - typ badania: RCT - liczba ramion: 3, - randomizacja: tak, brak opisu met. randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, brak opisu met. zaślepienia, - typu hipotezy: <i>superiority</i> (dla SOL vs PLC), - okres obserwacji: 12 tyg., - interwencja: 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni ≥ 20 r.ż., • objawy OAB od co najmniej 6 mies., • w czasie 2 tyg. okresu <i>run-in</i>: średnia liczba mikcji na dobę ≥ 8; ≥ 3 epizody naglącego parcia na mocz na dobę i/lub epizody nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę ≥ 3 w czasie 3-dniowej oceny za pomocą dzienniczka mikcji; <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana śr. liczby mikcji na dobę w odniesieniu do <i>baseline</i>; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza KHQ (<i>King's Health Questionnaire</i>);

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone badania/ Punkty końcowe**
	<ul style="list-style-type: none"> SOL 5 mg SOL 10 mg PLC <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny;</p> <p>- ocena w skali Jadad: 3/5 pkt (brak opisu met. zaślepienia i randomizacji);</p>	<p>Grupa SOL 5 mg: 383</p> <p>Grupa SOL 10 mg: 371</p> <p>Grupa PLC: 395</p>	
<p>VIBRANT (Crosby 2011 – publ. główna, Vardy 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma US Inc. oraz Glaxo-SmithKline</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- randomizacja: tak, 1:1, przy zast. <i>Astellas' Interactive Randomization System</i>,</p> <p>- zaślepienie: tak, PLC odpowiadające wyglądem leczeniu aktywnemu,</p> <p>- typu hipotezy: <i>superiority</i>,</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.,</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOL 5 /10 mg – dawka SOL mogła być zwiększana do 10 mg w przypadku dobrej tolerancji PLC, <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, brak inf. o powodzie zaprzestania leczenia, podano odsetki pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu AEs,</p> <p>- ocena w skali Jadad: 5/5 pkt ;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni ≥ 18 r.ż.; objawy OAB od co najmniej 3 mies.: ≥ 8 epizodów mikcji na dobę i ≥ 1 epizod parcia naglącego +/- nietrzymanie moczu w ciągu doby; wyn k w skali PPBC (<i>Patent Perception of Intensity of Urgency Scale</i> – skala intensywności parcia naglącego) wynoszący ≥ 3 (wskazujący na występowanie co najmniej umiarkowanych zaburzeń w obrębie pęcherza w chwili kwalifikacji do badania), przerwanie stosowania leków na OAB i zastosowanie co najmniej 2-tyg. okresu <i>wash-out</i>, <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa SOL 5/10 mg: 377 Grupa PLC: 374</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- śr. zmiana wyn ku wg skali OAB-q (<i>Overactive Bladder Questionnaire</i>) w porównaniu do <i>baseline</i>;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- wpływ SOL na wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu dzienniczka mikcji;</p>
<p>VENUS (Serels 2010 – publ. główna, Karram 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstellasPharma US, Inc., and GlaxoSmithKline</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe – 61 w Stanach Zjednoczonych,</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- randomizacja: tak, brak opisu met. randomizacji,</p> <p>- zaślepienie: tak, podwójne, brak opisu met. zaślepienia,</p> <p>- typu hipotezy: <i>superiority</i>,</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg.,</p> <p>- interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> SOL 5 /10 mg – dawka SOL mogła być zmieniona w 4 i 8 tyg. PLC, <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, brak inf. o powodzie zaprzestania leczenia, podano odsetki pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu AEs,</p> <p>- ocena w skali Jadad: 3/5 pkt (brak opisu met. zaślepienia i randomizacji);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni ≥ 18 r.ż. leczeni ambulatoryjnie; OAB definiowane jako min. 1 epizod naglącego parcia na mocz na dobę +/- nietrzymanie moczu, zwykle z towarzyszącymi co najmniej 8 m kcjami na dobę i/lub oddawaniem moczu w nocy, utrzymujące się przez min. 3 mies. według oceny za pomocą dzienniczka mikcji; <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa SOL 5/10 mg: 357 Grupa PLC: 650</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- śr. zmiana liczby parć naglących/ 24 godz., w stosunku do <i>baseline</i>, w oparciu o dzienniczek mikcji;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- ocena jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza OAB-q (<i>Overactive Bladder Questionnaire</i>) oraz HRQL (ang. <i>health-related quality of life</i>).</p>

* w analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie wyniki tych badań pierwotnych, których przedmiotem była analiza skuteczności i bezpieczeństwa SOL vs PLC;

** wnioskodawca nie przedstawił informacji dot. PK ocenianych w poszczególnych badaniach włączonych do analizy jakości życia pacjentów;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.6. i 6.7.1. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (m.in. włączone do dodatkowej

analizy skuteczności i bezpieczeństwa w ramach niniejszej AWA) zostały opisane w rozdziale 6.10., 6.7.1. oraz 10.7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił włączone przeglądy systematyczne (*Buser 2012* i *Luo 2012*) na podstawie kryteriów Cooka, natomiast randomizowane badania pierwotne ocenił w skali Jadad. Badania RCT zostały ocenione na: 5 pkt (VIBRANT), 4 pkt (VENUS) oraz 3 pkt (*Yamaguchi 2007*), przy czym nie przedstawiono uzasadnienia obniżenia oceny jakości tychże badań. Również w ocenie analityków Agencji badanie VIBRANT jest badaniem o wysokiej jakości (5/5 pkt w skali Jadad), natomiast badanie *Yamaguchi 2007* badaniem o średniej jakości (3/5 pkt – obniżenie oceny za brak opisu randomizacji oraz zaślepienia). Badanie VENUS jest natomiast w opinii Agencji badaniem niskiej jakości (2/5 pkt – ocena obniżona z powodu braku szczegółowego opisu utraty pacjentów z badania oraz braku opisu metody randomizacji i zaślepienia) – dalszy komentarz dot. oceny tego badania znajduje się w kolejnych akapicie. Z powodu braku uzasadnienia oceny jakości poszczególnych badań w przedłożonej AKL nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie przyczyny stwierdzonej różnicy w ocenie jakości badania VENUS. W opinii analityków przedstawienie jedynie łącznego odsetka chorych, którzy ukończyli badanie jest niewystarczające do przyznania punktu za prawidłowy opis utraty pacjentów z badania.

Szczegółowa ocena wnioskodawcy włączonych przeglądów systematycznych znajduje się w rozdz. 10.4. przedłożonej AKL. Należy jednakże zauważyć, iż w przypadku metaanalizy *Buser 2012* nie przedstawiono krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy. Podano jedynie krótki komentarz odnoszący się do ograniczenia powyższej analizy wynikającego z braku pewnych danych (SD, czy CI) w niektórych z włączonych badań. Natomiast w przeglądzie *Luo 2012* nie przedstawiono szczegółowej strategii wyszukiwania, jak to zostało wskazane w AKL wnioskodawcy. W opracowaniu tym wykonano ocenę włączonych badań w skali Jadad. W przypadku badania VIBRANT (publikacja *Vardy 2009*) ocena przedstawiona w przeglądzie jest zgodna z oceną analityków Agencji oraz wnioskodawcy, natomiast ocena badania VENUS różni się zarówno od oceny wnioskodawcy, jak i Agencji, niemniej jednak w przedmiotowym przeglądzie dla badania VENUS włączono 4 publikacje, z których 3 nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Po analizie powyższych 3 publikacji analitycy Agencji ocenili ww. badanie na 3 pkt w skali Jadad (w publikacji *Togliola 2010*, znajduje się szczegółowy opis utraty pacjentów z badania).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę nie dot. ograniczeń jakości badań włączonych do porównania SOL vs. PLC (rozdz. 6.7.1.3. oraz 7 AKL wnioskodawcy).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na strukturę przedłożonej analizy klinicznej (odniesienie się w niej głównie do badania urodynamicznego) w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jedynie 3 badań RCT, włączonych do oceny jakości życia, zaś wyniki dla pozostałych punktów końcowych, dot. skuteczności i bezpieczeństwa SOL, zostały przedstawione na podstawie wyników dwóch przeglądów systematycznych z metaanalizą. Porównanie oceny włączonych badań oraz zidentyfikowane rozbieżności zostały przedstawione na początku niniejszego rozdziału.
- Spośród włączonych 3 badań jedynie w badaniu VIBRANT opisano metodę randomizacji oraz zaślepienia, co umożliwiło jej ocenę. W pozostałych dwóch badaniach nie przedstawiono tych informacji. We wszystkich 3 badaniach analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS, zaś analizę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku. Zastosowane dawkowanie SOL w dwóch badaniach było zgodne z zapisami *ChPL Vesicare*. Otóż w badaniach VIBRANT i VENUS chorzy rozpoczynali terapię od dawki 5 mg, a następnie po 4 tyg. mogli ją zwiększyć do 10 mg (w zależności od uzyskiwanych efektów terapii oraz tolerancji, po czym mogli pozostać przy wyższej dawce lub też wrócić do dawki standardowej). Natomiast w badaniu *Yamaguchi 2007* chorzy zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej SOL w dawce 5 lub 10 mg. Nie była możliwa modyfikacja przypisanej dawki. W związku z powyższym chorzy ci nie otrzymywali terapii zgodnego z *ChPL*, zgodnie z zapisami którego terapię rozpoczyna się od dawki 5 mg, a następnie w razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg.
- We włączonych badaniach okres obserwacji wynosił 12 tyg., natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego terapię SOL stosowana będzie przez 6 do 10 mies., a więc co najmniej dwa razy dłużej niżeli miało to miejsce w badaniach klinicznych. W czasie weryfikacji przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań, w których stosowano by SOL przez okres 6 mies. Odnaleziono jedynie badanie *Cardozo 2008*, w którym SOL była stosowana przez 16 tyg. (4 mies.) Badanie to zostało uwzględnione

w metaanalizach włączonych do AKL wnioskodawcy. W badaniu tym nie oceniano jednak QoL w kwestionariuszu OAB-q.

- Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badań jest porównywalna pomiędzy badaniami w odniesieniu do mediany wieku (ok. 60 lat), rozkładu płci (ponad 80% to kobiety), jak również dobowej liczby mikcji dziennych (ok. 11/24 godz.) i nocnych (ok. 1,7-1,8/24 godz.). Powyższe populacje stanowią odzwierciedlenie populacji docelowej, gdyż częstość zachorowania na OAB wzrasta wraz z wiekiem oraz pomimo podobnej różnicy w częstości zachorowań w populacji kobiet i mężczyzn, to kobiety częściej zgłaszają się do lekarza. Pomiedzy badaniami występuje natomiast różnica w częstości parcia naglącego (jest ona najwyższa w badaniu VENUS – ok. 6/24godz., następnie w badaniu VIBRANT – 5,7/24 godz., oraz najniższa w badaniu *Yamaguchi 2007* – ok. 4/24 godz.) Zgodnie z opiniami ekspertów stwierdzenie parcia naglącego jest warunkiem rozpoznania Zespołu pęcherza nadreaktywnego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W AKL wnioskodawcy wskazano (w rozdz. 6.7.3.), iż w opinii autorów dwóch przeglądów systematycznych *Luo 2012* i *Buser 2012* nie stwierdzono istotnych ograniczeń metodologicznych badań, które wykorzystano w powyższych metaanalizach. Stwierdzono również, iż wszystkie wyniki metaanaliz w pierwszym z przeglądów pochodziły z metaanaliz przeprowadzonych metodą efektów stałych, natomiast w opracowaniu wtórnym *Buser 2012* z metaanalizy sieciowej. Ponadto podano, iż: „*W ramach analizy nie wykonywano samodzielnie metaanaliz, w związku z czym nie przeprowadzono oceny homogeniczności badań włączonych w ramach poszczególnych etapów przeglądu*”. Wnioskodawca w rozdz. 6.7.4. wskazał, iż zgodnie ze zdaniem autorów opracowania *Luo 2012* wykorzystane badania były homogeniczne. Natomiast w opracowaniu *Buser 2012* metaanalizę wykonano dla tych punktów końcowych, dla których były dostępne wystarczające dane. Ponadto wskazał, iż „*w ramach oceny jakości życia (III etap przeglądu) wykonanie metaanalizy nie było możliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych (brak SD w badaniu VIBRANT)*”. Wśród innych zidentyfikowanych ograniczeń wymieniono:

- *w celu zawężenia analizy do jak najlepszych dowodów naukowych, w I i II etapie przeglądu systematycznego zastosowano ograniczenie wielkości badań, odpowiednio do co najmniej 500 i co najmniej 200 osób (ograniczenia nie stosowano w przypadku badań oceniających odczucia chorego w czasie badania urodynamicznego). Ponadto w II etapie włączano jedynie badania opublikowane w 2000 r. lub później. Jest to związane z tym, że standardy wykonywania badania urodynamicznego zmieniają się z czasem, zatem stwierdzono, że zasadnym jest ocenianie jedynie badań, w których standardy te były jak najbardziej zbliżone do dzisiejszych;*
- *w IV etapie przeglądu włączono tylko 1 badanie oceniające skuteczność solifenacyny u chorych na OAB DO (+) oraz OAB DO (-) – bezpieczeństwo oceniano łącznie u chorych na OAB DO (+) oraz OAB DO (-);*
- *nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników badań pierwotnych wykorzystanych do oceny jakości życia u chorych leczonych solifenacyną lub nieleczonych (badania VIBRANT i VENUS), ponieważ w publikacji do jednego z badań nie podano wartości odchyłań standardowych;*
- *nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej solifenacyny w porównaniu z placebo u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca przedstawił jedynie jakościową syntezę wyników. W ramach tejże syntezy przedstawił wyniki dwóch opublikowanych metaanaliz (*Luo 2012* i *Buser 2012*) nie przedstawiając wyników pierwotnych pochodzących z poszczególnych badań włączonych do tychże opracowań wtórnych. W konsekwencji przyjęcia powyższego podejścia do przedłożonej AKL, w jej ramach nie przedstawiono oceny oraz szczegółowej charakterystyki wszystkich badań, które zostały włączone do ww. opracowań wtórnych. W ramach oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do przeglądu, wnioskodawca ograniczył się jedynie do zestawienia ocenianych punktów końcowych, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz krótkich charakterystyk populacji, dla poszczególnych badań. Należy zauważyć, iż nie przeprowadzono szerokiej analizy ewentualnych różnic w metodyce badań i nie określono czy wpływają one na wyniki, co stanowi istotne ograniczenie przedłożonej analizy klinicznej. Wyjątek stanowiła ocena jakości życia wykonana w oparciu o wyniki badań pierwotnych, dla której przedstawiono wyniki jedynie badań pierwotnych;
- W AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono również samodzielnie syntezy ilościowej (metaanalizy) wyników, bowiem wykorzystano wyniki dwóch metaanaliz (dla analizy skuteczności SOL vs PLC w odniesieniu do objawów OAB oraz bezpieczeństwa). Nie oceniono tym samym również

heterogeniczności badań, które zostały włączone do ww. przeglądów. Nie przeprowadzono również metaanalizy wyników badań pierwotnych dla QoL, ze względu na brak wystarczających danych. Należy tu zauważyć, iż populacje chorych z badań VIBRANT i VENUS, w których oceniano HRQoL w kwestionariuszu OAB-q, były zbliżone pod względem większości z cech (wieku, wyniki dzienniczka mikcji, rozkład płci). Wyjątek stanowiły wyniki jakości życia określone w ww. kwestionariuszu w chwili włączenia do badania. Do badania VIBRANT włączono bowiem chorych z gorszą jakością życia (w odniesieniu do wyniku całkowitego oraz domen dot. radzenia sobie, obaw, snu i życia społecznego) niżeli do badania VENUS, co miałoby wpływ na wyniki metaanalizy gdyby została ona przeprowadzona.;

- ocena skuteczności SOL bez badania urodynamicznego vs PLC została wykonana na podstawie wyników dwóch przeglądów systematycznych (uwzględniono jedynie te badania pierwotne, które dotyczyły przedmiotowego porównania). Jednakże należy zauważyć, że kryteria wykluczenia z badań pierwotnych uwzględnionych w opracowaniach wtórnych nie obejmowały badania urodynamicznego. Oznacza to, że nie można jednoznacznie stwierdzić, że jest to ocena skuteczności u pacjentów, których nie poddano badaniu, jednakże podkreślić należy, że przedmiotowe badanie nie stanowiło również kryterium diagnozy omawianego problemu zdrowotnego;
- wyniki uzyskane w badaniu *Luo 2012* dla porównania skuteczności SOL vs PLC dla PK *nietrzymanie moczu oraz liczba mikcji na dobę*, charakteryzowały się dużą heterogenicznością (odpowiednio 52% i 57%) jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS. W badaniu tym skuteczność technologii wnioskowanej oceniano dla obu dawek łącznie;
- wyniki dot. oceny jakości życia wykonanej na podstawie badania *Yamaguchi 2007* przy zastosowaniu skali KHQ zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w powyższej publikacji, co obniża ich wiarygodność;
- analiza bezpieczeństwa dla wnioskowanej technologii została wykonana w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych i dotyczyła jedynie analizy częstości zdarzeń niepożądanych ogółem – w przypadku jednego z opracowań oraz oceny częstości występowania trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (suchość w ustach, zaparcia, widzenie niewyraźne) – w przypadku drugiego. Wąski zakres przeprowadzonej analizy budzi wątpliwości analityków Agencji, jednakże zgodnie ze wskazaniami wnioskodawcy *solifenacyna jest lekiem o znanej skuteczności oraz o znanym profilu bezpieczeństwa*, a wykorzystana w ramach analiz *ChPL Vesicare* została zaktualizowana w listopadzie 2013 r.. W związku z powyższym należy przypuszczać, iż dane dot. bezpieczeństwa stosowania SOL zostały uwzględnione w jej ChPL, a tym samym metodologia wykonanej przez wnioskodawcę analizy bezpieczeństwa nie stanowi znaczącego ograniczenia niniejszej analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności SOL vs PLC stosowanych bez badania urodynamicznego (populacja DO(?)) wykonana została w oparciu o wyniki przeglądów *Buser 2012* oraz *Luo 2012*. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci włączani do badań pierwotnych uwzględnionych w powyższych opracowaniach wtórnych mieli zdiagnozowane OAB w oparciu o inne narzędzia diagnostyczne niż badanie urodynamiczne, jednakże badanie to nie stanowiło jednocześnie kryterium wykluczenia z badań pierwotnych, a więc *de facto* nie wiadomo czy część z tych pacjentów nie było poddanych badaniu urodynamicznemu w przeszłości oraz jaki był ich wynik. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, które wskazywały na IS różnice pomiędzy grupami zapisano **pogrubioną czcionką**. Pozostałe wyniki dostępne są w AKL wnioskodawcy w *rozdziale 6*.

• Ocena jakości życia

Ocena jakości życia u pacjentów z OAB została wykonana w oparciu o 3 badania RCT, przy czym w dwóch z nich wykorzystane wyniki pochodziły z analizy *post-hoc* (VIBRANT oraz VENUS). W powyższych dwóch badaniach jakość życia została oceniona w kwestionariuszu dotyczącym nadreaktywności pęcherza (ang.

Overactive Bladder questionnaire, OAB-q)³. W badaniu *Yamaguchi 2007* QoL oceniono natomiast w kwestionariuszu King'a (ang. *the King's Health Questionnaire*, KHQ)⁴.

W każdym z trzech powyższych badań w grupie chorych przyjmujących SOL zaobserwowana większą poprawę jakości życia względem wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej (niezależnie od zastosowanego kwestionariusza). Ponadto dla większości z domen wyniki osiągnęły istotność statystyczną. Niemal wszystkie wyniki w skali OAB-q (niezależnie od ramienia badania) były również istotne klinicznie (zgodnie z wartością MID równa 10 pkt., podaną w metodyce do badania VIBRANT). Wyjątek stanowiły wyniki uzyskane w grupie PLC w domenie życie społeczne. Także wyniki uzyskane w kwestionariuszu KHQ osiągnęły istotność kliniczną w odniesieniu do większości domen (niezależnie od ramienia badania)⁵. Wyjątkiem była ocena *ogólnego stanu zdrowia*, dla której dla żadnej z dawek SOL (5 i 10 mg) oraz PLC nie osiągnięto granicy istotności klinicznej. Analogicznie brak istotnej klinicznie różnicy w zmianie QoL zaobserwowano dla SOL w dawce 5 mg oraz PLC w domenie *relacje osobista*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jedynie pochodzące z kwestionariusza OAB-q, jako powszechnie stosowanego kwestionariusza stworzonego bezpośrednio do oceny PRO [Vardy 2009], natomiast szczegółowe wyniki z badania *Yamaguchi 2007*, odczytane przez autorów przedłożonej AKL z wykresów, znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.11.3.1.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności SOL vs PLC dot. zmiany jakości życia w kwestionariuszu OAB-q względem wartości początkowych

Punkt końcowy - domena	Badanie	Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych		MD**^A
		SOL N*=377/357	PLC N*=374/350	
Całkowity wynik	VIBRANT	25,3	16,7	8,6 (-8,0)
	VENUS	22,6	17,2	5,4
Radzenie sobie	VIBRANT	28,5	18,6	9,9 (-9,4)
	VENUS	24,9	19,4	5,5
Obawy	VIBRANT	29,2	19,3	9,9 (-9,8)
	VENUS	28,4	20,3	8,1
Sen	VIBRANT	26,6	17,4	9,2 (-7,3)
	VENUS	22,2	16,8	5,4
Życie społeczne	VIBRANT	13,6	9,3	4,3 (-4,3)
	VENUS	11,0	9,7	1,3

* liczebności grup w badaniu zostały podane w schemacie: liczebność grupy w badaniu VIBRANT/liczebność grupy w badaniu VENUS

** Dla badania VIBRANT w nawiasach podano wartości różnic zmian w grupie SOL i PLC przedstawione w publikacji źródłowej w tabeli 1. Przyjęcie przez wyniki wartości ujemnych sugeruje, że przedstawiają one różnicę pomiędzy grupą PLC a SOL. Przyczyna różnic dla poszczególnych z wartości nie jest znana.

^ istotność statystyczna została określona na podstawie wyników wartości p podanych w publikacjach źródłowych

• Wyniki dla pozostałych PK

³ Kwestionariusz OAB-q pozwala na ocenę uciążliwości objawów (8 stopniowa skala) oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL), określonej w 4 domenach: *radzenia sobie*, *obaw*, *snu* i *życia społecznego* (łącznie 25 stopniowa skala). W ocenie HRQoL pacjenci oceniają jak często w przeciągu ostatnich 4 tyg. objawy OAB wpływały na poszczególne z aktywności (domeny) w skali od 1: „w ogóle nie wpływają” do 6: „wpływają cały czas”. Wyniki skal i domen w kwestionariuszu OAB-q sumuje się i przekształca w wynik w skali 0-100. Im wyższy wynik dla HRQoL, tym lepsza jest jakość życia pacjenta. Zgodnie z publikacją *Vardy 2009* dla powyższego kwestionariusza określono minimalną istotną różnicę (ang. *minimally important difference*, MID) względem wartości początkowej, którą pacjent uznałby za znaczącą lub świadczącą o uzyskaniu korzyści. Różnica ta wynosi dla każdej ze skal i domen 10 pkt.

⁴ Kwestionariusz KHQ składa się z 21 pytań w 9 domenach, zaprojektowanych w taki sposób, aby określić objawy OAB oraz ich wpływ na życie pacjenta. Każda ze skal jest oceniana oddzielnie, w związku z czym redukcja wyniku w danej domenie świadczy o poprawie QoL. Zgodnie z publikacją *Dmochowski 2010*, za klinicznie istotną uważa się zmianę wyniku względem wartości początkowej wynoszącą co najmniej 5 pkt.

⁵ **Uwaga analityka AOTMiT:** Należy zwrócić uwagę, że ocena jakości życia pacjentów z OAB została wykonana przy zastosowaniu kwestionariusza KHQ oraz OAB-q. W przypadku pierwszego wnioskodawcy podał, że istotna klinicznie różnica punktowa wynosi 5 pkt, nie powołując się na żadne źródło. Analitycy Agencji odnaleźli publikację *Kelleher 2004*, w której autorzy podają, że w zależności od metody analizy, minimalna klinicznie istotna różnica u pacjentów, u których zaobserwowano poprawę stanu zdrowia wynosi 6-12 pkt, (*anchor-based method*) lub 10-15 pkt (*effect-size method*).

W ramach oceny skuteczności SOL względem braku leczenia (PLC) wnioskodawca przedstawił wyniki metaanaliz pochodzących z dwóch przeglądów systematycznych (*Luo 2012*, *Buser 2012*). Należy zauważyć, iż w przeglądzie *Luo 2012* wyniki przedstawiano łącznie dla obu dawek SOL, natomiast w drugim z opracowań wtórnych wyniki przedstawiono w podziale na dawkę SOL. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych, odnoszących się bezpośrednio do objawów OAB (liczby mikcji oraz mikcji nocnych, epizodów nietrzymania moczu, parcia naglącego, czy nietrzymania moczu z nagłym parciem – ang. *urge urinary incontinence*, UUI). Dla wszystkich ww. punktów końcowych w grupie chorych przyjmujących SOL (niezależnie od dawki) zaobserwowano mniejszą średnią liczbę epizodów względem wartości wskazanej w chwili włączenia do badania (ang. *baseline*) w porównaniu do wyników uzyskanych w ramieniu PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie niemal w odniesieniu do każdego z analizowanych punktów końcowych za wyjątkiem redukcji liczby mikcji nocnych określonych dla SOL w dawce 5 mg vs PLC (wynik metaanalizy *Buser 2012*). Wyniki dla *objętości wydalonego moczu w czasie mikcji* znajdują się *rozd. 6.11.1.6 AKL* wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności SOL vs PLC – okres obserwacji: 12 tyg.**

Punkt końcowy	Badanie	Dawka SOL	MD (95% CI)
Liczba mikcji na dobę	<i>Luo 2012</i>	Ogółem	-1,07 (-1,39; -0,76)*
	<i>Buser 2012</i>	5 mg	-0,85 (-1,20; -0,51)
		10 mg	-1,10 (-1,32; -0,87)
Nietrzymanie moczu	<i>Luo 2012</i>	Ogółem	-0,51 (-0,76; -0,26)*
	<i>Buser 2012</i>	5 mg	-0,67 (-0,98; -0,36)
		10 mg	-0,70 (-0,90; -0,51)
Naglące parcie na mocz	<i>Luo 2012</i>	Ogółem	-1,08 (-1,31; -0,85)
	<i>Buser 2012</i>	5 mg	-1,11 (-1,41; -0,81)
		10 mg	-1,28 (-1,49; -1,07)
Nietrzymanie moczu z parciem naglącego	<i>Luo 2012</i>	Ogółem	-0,54 (-0,88; -0,20)
	<i>Buser 2012</i>	5 mg	-0,65 (-0,96; -0,34)
		10 mg	-0,78 (-1,01; -0,56)
Liczba mikcji nocnych	<i>Luo 2012</i>	Ogółem	-0,14 (-0,25; -0,04)
	<i>Buser 2012</i>	5 mg	-0,10 (-0,23; 0,03)
		10 mg	-0,17 (-0,25; -0,08)

* ocena heterogeniczności wyników wykonana za pomocą statystyki I^2 wykazała, że parametr ten dla domeny *nietrzymanie moczu* wyniósł 52%, natomiast dla *liczby mikcji na dobę* – $I^2 = 57\%$. Świadczy to o stosunkowo dużej heterogeniczności wyników;

** autorzy analiz wnioskodawcy podają, że ocena powyższych PK odbywała się po 12 tyg. terapii w większości badań pierwotnych włączonych do przeglądów *Luo 2012* i *Buser 2012*. Nie sprecyzowano, w których badaniach i jakie inne okresy obserwacji stosowano;

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy ocena profilu bezpieczeństwa SOL vs PLC wykonana została w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych *Luo 2012* oraz *Buser 2012*.

W pierwszym z nich uzyskano IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla PK:

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

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

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym rozdziale zamieszczono odnalezione przez wnioskodawcę dane dot. zastosowania SOL u pacjentów zarówno bez jak i z nadczynnością mięśnia wypieracza. Ponadto przedstawiono również profilu bezpieczeństwa badania urodynamicznego, a także dane dot. czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej oraz ujemnej dla tej procedury przy diagnozowaniu OAB.

- **SOL w DO(-)** – badanie *Tanaka 2010*

Wnioskodawca przedstawił również wyniki jednoramiennego badania *Tanaka 2010* (okres obserwacji 12 tyg.), w którym wykonano porównanie skuteczności stosowania SOL zarówno w podgrupie pacjentów DO(-) [N=19], jak i DO(+) [N=33]. Porównano w nim wyniki dot. objawów OAB uzyskiwane u tych chorych przed oraz po 12 tyg. leczenia SOL. Wyniki uzyskane wg kwestionariusza OABSS wskazały na IS różnice pomiędzy wartościami uzyskiwanymi na początku oraz pod koniec badania niezależnie od potwierdzenia aktywności mięśnia wypieracza. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 6.12.1.1. AKL wnioskodawcy.

- **Badanie urodynamiczne**

Czułość badania urodynamicznego jako testu diagnostycznego dla OAB wynosi w zależności od badania od 0,33 do 0,64 (*Jeong 2013, Hashim 2006*). Swoistość testu diagnostycznego w badaniach *Hashim 2006* i *Digesu 2003* wyniosła odpowiednio 0,64 i 0,68. Wartość predykcyjna dodatnia wyniosła 0,83 w badaniu *Hashim 2006* i 0,28 w badaniu *Digesu 2003*. Dla wartości predykcyjnej ujemnej wyniki również znacząco się różnią pomiędzy ocenianymi badaniami i wynoszą 0,38 (badanie *Hashim 2006*) i 0,86 (badanie *Digesu 2003*).

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie badań *Tsai 2013, Yenilmez 2009, Choe 2007, Tong 2005, Ku 2004* oraz *Yip 2004* do zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem urodynamicznym należały (w nawiasach podano odsetki pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie oraz badanie, z którego pochodzi wynik)⁶:

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

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vesicare (data ostatniej aktualizacji: 25.11.2013 r.)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem solifenacyny należą: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, zaparcia, nudności, niestrawność oraz ból brzucha.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie następujących zdarzeń: obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy z niedrożnością dróg oddechowych, wysypka, świąd, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, ból głowy, dezorientacja, halucynacje, majaczenie, senność, wydłużenie odcinka QT, Torsade de Pointes, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, zaburzenia wątroby

⁶ Należy podkreślić, iż w badaniu *Yenilmez 2009* ponad 46% badanych stanowili chorzy z cukrzycą, co może mieć wpływ na wysokie odsetki zdarzeń raportowane w tym badaniu.

(nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby tj. stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej i glutamylotransferazy), upośledzenie czynności nerek, zmniejszenie łaknienia, hiperkaliemia, złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, jaskra, choroba refleksowa przełyku, niedrożność jelit, dysfonia i osłabienie mięśni.

Vesicare należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem,
- z przepukliną rozworu przełykowego /refluksem żołądkowo-przełykowym i(lub) jednocześnie stosujących leki mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie jak bisfosfoniary);
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, ADRreports

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Repatha w leczeniu hipercholesterolemii, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (12.10.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W wyniku powyższego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł dokument FDA z 2015 r., który stanowi ulotkę produktu leczniczego. W sekcji dot. *specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności* zamieszczono następujące informacje:

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

Natomiast komunikaty odnalezione przez analityków Agencji na stronie FDA (*FDA bezpieczeństwo*) pochodzą z okresu luty 2010 r. – październik 2013 r., co oznacza, że zostały uwzględnione w najbardziej aktualnej wersji ChPL dostarczonej do AOTMiT wraz z wnioskiem (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 25.11.2013 r.).

Do analizy bezpieczeństwa włączono również dane zamieszczone w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRreports). Wg informacji odnalezionych w powyższej bazie dla substancji solifenacyna, najczęściej występujące zdarzenia były z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w badaniach diagnostycznych, zaburzenia psychiczne, zaburzenia w obrębie oka i zaburzenia serca. Informacje dotyczyły 2 597 chorych leczonych SOL. Szczegółowe wyniki dostępne są w *rozdziale 6.13.3 AKL* wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Najistotniejszym ograniczeniem przedłożonej AKL jest fakt, iż w żadnym z etapów przeglądu wnioskodawcy (ze szczególnym uwzględnieniem etapu III) nie zidentyfikowano badań, które zostałyby przeprowadzone w populacji DO(-). W żadnym z włączonych badań pierwotnych, czy też opracowań wtórnych nie podano bowiem informacji dot. przeprowadzenia ewentualnych badań nadczynności mięśnia wypieracza, czy też konieczności przeprowadzenia badania urodynamicznego w celu potwierdzenia diagnozy OAB. W każdym z nich rozpoznanie OAB było bowiem oparte o wyniki obserwacji wykonanej w oparciu o 3-dniowy dzienniczek mikcji (szczegóły przyjętych definicji OAB przedstawiono w tabl. 13. Jest to zgodne z otrzymanymi opiniami ekspertów, mówiących o niestosowaniu w praktyce badania urodynamicznego jako procedury diagnostycznej dla OAB. W związku z powyższym należy uznać, iż włączone badania oraz opracowania wtórne dotyczą populacji pacjentów odpowiadającej wnioskowanej populacji DO(?), czyli pacjentów, którzy nie poddali się badaniu urodynamicznemu. Tym niemniej należy zauważyć, iż w zakresie populacji DO(?), mieści się również subpopulacja chorych DO(-). Stwierdzenie bowiem obecności bądź też nie DO wymaga wykonania badania urodynamicznego. Oznacza to, iż pomimo braku możliwości przeprowadzenia AKL dla porównania SOL vs PLC wyłącznie w subpopulacji pacjentów DO(-), tacy chorzy są również uwzględnieni w wynikach badań włączonych dla populacji DO(?), a więc tych włączonych do III etapu przeglądu wnioskodawcy.

Kolejnym ograniczeniem przedłożonej AKL jest jej oparcie głównie o wyniki opracowań wtórnych (w odniesieniu do objawów OAB), a w konsekwencji nie przedstawienie w ramach analizy wnioskodawcy szczegółowej analizy włączonych badań (charakterystyk oraz oceny heterogeniczności). Powyższe utrudnia weryfikację przedstawionych dowodów. Jedynie w ramach oceny jakości życia SOL vs PLC wykorzystano wyniki badań pierwotnych. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 4.1.4.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analiza była *ocena zasadności finansowania w Polsce leku Vesicare (solifenacyna, SOL) u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. overactive bladder)*.

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy jest wykazanie opłacalności leczenia solifenacyną (SOL) chorych na OAB bez konieczności wcześniejszego przeprowadzania badania urodynamicznego.

Pośrednim celem analizy była w związku z tym ocena zasadności przeprowadzenia badania urodynamicznego u chorych na OAB jako warunku finansowania terapii solifenacyną (produkt leczniczy Vesicare) ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania.

Porównywane interwencje

Analiza podstawowa

- terapia SOL bez konieczności uprzedniego wykonania badania urodynamicznego, potwierdzającego OAB vs
- brak leczenia aktywnego (PLC) bez przeprowadzania badania urodynamicznego – komparator przyjęty w analizach podstawowych.

Analiza dodatkowa

- terapia SOL bez konieczności uprzedniego wykonania badania urodynamicznego, potwierdzającego OAB vs
- terapia SOL stosowana po wcześniejszym potwierdzeniu nadczynności mięśnia wypieracza badaniem urodynamicznym (SOL OAB DO+).

Komentarz analityka Agencji: W ramach przedłożonej AE wnioskodawca wykonał oprócz analizy podstawowej wariant dodatkowy, w którym porównał wnioskowaną technologię z terapią SOL u pacjentów z DO+ po badaniu urodynamicznym, stosując metodę minimalizacji kosztów. Ze względu na fakt, iż ww. porównywanie stanowi jedynie porównanie dodatkowe i z punktu widzenia problemu decyzyjnego nie stanowi przedmiotu wariantu podstawowego AE, szczegółowe wyniki powyższego porównania nie zostały zaprezentowane w AWA. Poniżej przedstawiony opis metodyki AE dot. jedynie analizy podstawowej (SOL vs PLC), stosowanej w populacji chorych, którzy nie mieli przeprowadzonego badania urodynamicznego. Należy zauważyć, iż zgodnie z konstrukcją modelu pacjenci rozpatrywani w ramach grupy SOL, należeli do subpopulacji pacjentów DO(?). Sposób opisu oraz przedstawione przez wnioskodawcę dane nie pozwoliły w jednoznaczny sposób stwierdzić, czy w ramach oszacowań wykonanych dla wnioskowanej interwencji uwzględniono również populację DO(-). W ramach wykonanych oszacowań przyjęto bowiem, iż wszyscy pacjenci u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie SOL, bądź też wystąpiły AEs po jej stosowaniu, są poddawani badaniu urodynamicznemu, a następnie przechodzą na leczenie TOL. Natomiast pacjent, który przechodzi na całkowity brak leczenia z terapii SOL, nie jest poddawany badaniu urodynamicznemu (ten koszt nie jest naliczany). Oznacza to, iż nie można u niego potwierdzić, bądź też wykluczyć nadczynności mięśnia wypieracza.

Perspektywa

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych)
- wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy)

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności dla porównania SOL vs brak leczenia aktywnego, określonego dalej jako PLC w populacji chorych bez konieczności wykonania badania urodynamicznego – CUA, ang. *cost-utility analysis*

Model

Przedłożony wraz z wnioskiem model ekonomiczny dla porównania terapii SOL z brakiem leczenia aktywnego jest kohortowym modelem Markowa z dyskretnymi zdarzeniami, który został wykonany *de novo* w programie MS Excel. Uwzględnia on następujące stany:

- leczenie SOL;
- leczenie TOL (II linia leczenia stosowana u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie SOL lub z powodu działań niepożądanych);
- nieleczenie przed wznowieniem terapii SOL (chorzy, u których terapia SOL przyniosła pożądane efekty w związku z czym zakończyli terapię do momentu nawrotu objawów);
- nieleczenie przed wznowieniem terapii TOL (chorzy, u których terapia TOL przyniosła pożądane efekty w związku z czym zakończyli terapię do momentu nawrotu objawów);
- całkowite odstąpienie od leczenia przyczynowego SOL i TOL (stan pochłaniający).

Na wejściu do modelu wszyscy pacjenci klasyfikowani są do stanu *leczenie SOL*. Założono, że pacjent może opuścić ten stan w przypadku rezygnacji z terapii SOL (m. in. z powodu niepowodzenia leczenia lub zdarzeń niepożądanych), przechodząc tym samym do stanu *leczenie TOL* lub całkowicie rezygnując z terapii (stan pochłaniający). W przypadku, gdy terapia była skuteczna, pacjenci trafiają do stanu *nieleczenie przed wznowieniem terapii SOL* na 6 mies. (Właźlak 2013), a następnie ponownie rozpoczynają terapię SOL. Analogiczna procedura stosowana jest w przypadku pacjentów, u których skuteczna jest terapia TOL. W momencie, gdy terapia przestaje być skuteczna, chory rezygnuje z jakiegokolwiek leczenia (stan pochłaniający). Założono, iż pacjent, który raz zrezygnuje z terapii nie zdecyduje się nigdy na jej wznowienie. W przypadku ramienia nieleczenia (PLC) chory w całym okresie modelowania znajduje się w stanie zdefiniowanym jako *rezygnacja* (poziom naliczania kosztów i wyników zdrowotnych). W modelu założono miesięczny okres trwania cyklu (30,44 dni). Odsetki dyskontynuacji leczenia SOL i TOL (odpowiednio: 7,21 i 10,88%) określono na podstawie danych z publikacji Wagg 2012 przyjmując, że prawdopodobieństwo dyskontynuacji w każdym cyklu jest stałe i wyznaczając krzywą dyskontynuacji. Na podstawie powyższych założeń obliczono, że w 60 mies. od momentu rozpoczęcia terapii wszyscy pacjenci zaprzestaną leczenia SOL, w związku z czym, w AE przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Analitycy Agencji zgadzają się z przyjęciem krótszego niż dożywotni horyzontu czasowego. Model zakłada stały efekt zdrowotny i jakość życia w czasie, w obu porównywanych ramionach.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli zestawiono wartości przyjęte dla poszczególnych parametrów w modelu wnioskodawcy wraz z podaniem ich źródła.

Tabela 16. Parametry uwzględnione w modelu wnioskodawcy wraz z podaniem ich źródła

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych nieleczonych, u których wykonano badanie urodynamiczne	49%	Oszacowania własne wnioskodawcy
Odsetek chorych, u których występują powikłania po badaniu urodynamicznym	Zakażenie dróg moczowych	19,50%
	Dyzuria (nasilenie łagodne, umiarkowane i ciężkie)	37,70%
	Hospitalizacja związana z gorączką	2,90%
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby	SOL	1,1
	PLC	1,6
Liczba symptomów w ciągu doby	SOL	10,6
	PLC	12,1
Dzienna dawka SOL i TOL (zgodne z DDD zalecanymi przez WHO)	SOL	5 mg
	TOL	4 mg
Czas po jakim następuje wznowienie terapii SOL lub TOL	6 mies.	Właźlak 2013
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji	SOL	65%
		Wagg 2012

Parametr		Wartość	Źródło
leczenia po 12 mies.	TOL	71,8%	
Odsetek chorych wznawiających leczenie SOL i TOL 6 mies. po zakończeniu leczenia pierwszego cyklu (w przypadku zadowolenia z terapii)		76%	Właźlak 2013
Średni czas leczenia SOL, TOL		3 mies.	Pismo AOTM-BP-420-239(4)/KM/2014; Pismo MZ-PLR-4610-197(9)/MR/14
Odsetek chorych, u których terapia SOL i TOL jest skuteczna/bezpieczna		79%	Santos 2010
Odsetek chorych wznawiających terapię, jeśli była ona skuteczna		76%	Właźlak 2013,
Odsetek chorych wznawiających leczenie SOL lub TOL		60%	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie Właźlak 2013 i Santos 2010
Odsetek chorych zaprzestający dalszego leczenia po terapii SOL lub TOL		19%	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie Właźlak 2013 i Santos 2010
Odsetek chorych stosujący TOL po braku odpowiedzi na SOL lub ze względu na obecność działań niepożądanych w trakcie stosowania SOL		21%	Santos 2010, założenie na podstawie Radziszewski 2010
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w leczeniu SOL		1,90	Crosby 2011
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby dla PLC		1,20	
Średnia zmiana mikcji w ciągu doby w leczeniu SOL		2,20	
Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby dla PLC		1,40	
Wartość użyteczności w leczeniu SOL/TOL*		0,723	Hakkaart 2009, Kobelt 1998
Wartość użyteczności w braku leczenia przyczynowego*		0,700	Hakkaart 2009, Kobelt 1998
Obniżenie jakości życia związane z zakażeniem układu moczowego [QALY]		0,0016	Ellis 2000, Vogel 2010

* jakość życia analizowana jako zmienna ciągła;

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy oraz w ramach niniejszej AWA terapia SOL istotnie zmniejsza liczbę mikcji na dobę, liczbę epizodów nietrzymania moczu, naglącego parcia na mocz oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę, w porównaniu z brakiem leczenia. Powyższe wnioskowanie wykonano w oparciu o wyniki opracowań wtórnych Luo 2012 oraz Buser 2012. W związku z tym, jednoznacznie wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad PLC. Szczegółowe wyniki dot. skuteczności wnioskowanej terapii vs PLC przedstawiono w rozdziale 4. Ocena analizy klinicznej niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W AE uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków antycholinergicznyc: Vesicare (solifenacyna), TOL stosowana po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii SOL
- koszt badania urodynamicznego,
- koszt leczenia powikłań po badaniu urodynamicznym,
- koszt zużycia środków absorpcyjnych,

Należy zwrócić uwagę, iż nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych terapii SOL. Wnioskodawca podaje, że ze względu na (...) brak występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień III i IV) w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (przyjęto, że koszt ten będzie kosztem nieróżniącym). Szerszy komentarz analityka dot. nieuwzględnienia przedmiotowych kosztów znajduje się w rozdziale 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii zmianie ulegnie lek, który wyznacza podstawę limitu w grupie, w której znajduje się tolterodyna oraz solifenacyna (75.2. Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna). Będzie to miało wpływ na wartość limitu, a tym samym na koszty ponoszone przez płatnika publicznego (wzrosną) oraz pacjenta (zmaleją). W swoich analizach wnioskodawca uwzględni dopłaty NFZ, które obowiązywać będą po zmianie leku stanowiącego podstawę limitu. Szerszy komentarz analityka znajduje się w rozdziale 5.4. Komentarz Agencji.

Badanie urodynamiczne, które stanowi jedną z analizowanych kategorii kosztowych może zostać wykonane w ramach świadczenia pierwszorazowego 9-tego typu (Lista W13) lub 10-tego typu (Lista W-14). Powyższe ma

wpływ na wycenę tych świadczeń, w związku z czym założono, że przy obliczaniu kosztu średniego, udział każdego z 4 rodzajów badań zamieszczonych na dwóch powyższych listach, wynosił będzie 25%. Metodyka obliczania kosztu badania urodynamicznego obarczona jest pewną niepewnością, jednakże analitycy Agencji nie odnaleźli danych, które pozwoliłyby na wykonanie bardziej wiarygodnych oszacowań. Założono również, iż koszt badania urodynamicznego *ponoszony jest przez wszystkich chorych stosujących obecnie refundowaną SOL, natomiast nie jest ponoszony przez wszystkich chorych nieleczonych*.

Wykonywanie badania urodynamicznego wiąże się z występowaniem powikłań, które leczone są najczęściej za pomocą antybiotykoterapii. Większość powikłań (bakteriomocz znamieny, krwiomocz, ropomocz) związanych jest z zakażeniem dróg moczowych. W AE pośród terapii stosowanych w przypadku wystąpienia powikłań, wnioskodawca uwzględnił jedynie leki refundowane. Jako I linię leczenia ZUM autorzy analizy przyjęli jedynie trymetoprym + sulfametoksazol. Stosowanie cyprofloksacyny oraz norfloksacyny testowane jest w analizie wrażliwości jako II linia leczenia. Powyższe założenie ma swoje źródło w opracowaniu *Praktyka Lekarska, Zeszyty specjalistyczne nr 72*. Należy zaznaczyć, iż w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji podkreślali, że fluorochonolony (cyprofloksacyna, norfloksacyna) stosowane są dopiero w przypadku dużej oporności w danym środowisku na leki I linii, dlatego założenia przyjęte przez wnioskodawcę w analizach uzupełnionych względem wymagań minimalnych są prawidłowe.

W zastosowanej strategii analitycznej zdecydowano się uwzględnić założenie, że w przypadku braku odpowiedzi (lub w przypadku niedostatecznie dobrej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku) na zastosowane leczenie solifenacyną, chory rozpocznie terapię tolterodyną.

W swojej analizie wnioskodawca uwzględnił koszt zużycia środków absorpcyjnych (pieluchomajtek), który był uzależniony od liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Ceny pieluchomajtek określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie www.doz.pl. Uwzględniono możliwy zakres zmienności cen ze względu na rozmiar i chłonność, a warianty skrajne cen testowane były w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca założył, że pieluchomajtki są wyrobem refundowanym do limitu 60 szt. miesięcznie, czyli 90 zł. Wnioskodawca założył, że w momencie przerwania leczenia następuje od razu pełny nawrót objawów OAB, a tym samym zużycie środków absorpcyjnych odpowiadają chorzy nieleczonym. Ponadto zgodnie z przedłożonym modelem założono, że skuteczność obu leków jest taka sama, a więc koszt zużycia środków absorpcyjnych przez pacjentów podejmujących terapię TOL jest taki sam jak w przypadku SOL. Koszt ten różni się (jest wyższy) jedynie w odniesieniu do pacjentów, którzy nie są leczeni farmakologicznie.

W poniższej tabeli zestawiono wartości kosztów dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w AE. Poniższe wartości dotyczą kosztów po uwzględnieniu zmiany podstawy limitu w grupie 75.2

Tabela 17. Koszty uwzględnione w AE

Kategoria kosztowa		Koszt [zł]		Źródło
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszty leków				
Cena Vesicare 5 mg/op.	z RSS			Oszacowania własne wnioskodawcy
Cena Vesicare 10 mg/op.				
Cena Vesicare 5 mg/op.	bez RSS			
Cena Vesicare 10 mg/op.				
Koszt terapii SOL/ mies.		33,06	70,61	Oszacowania własne wnioskodawcy
Koszty związane z badaniem urodynamicznym				
Badanie urodynamiczne	bez profilometrii cewkowej i elektromiografii (EMG) (Lista W13)	310,50	411,75 – koszt uśredniony dla obu perspektyw	Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
	z elektromiografią bez profilometrii cewkowej (Lista W14)	445,50		
	z profilometrią cewkową i elektromiografią (Lista W14)	445,50		
	z testem ciśnieniowo-przepływowym (Lista W14)	445,50		
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem gorączki	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 316,72		Katalog JGP na rok 2013
Kosz całkowity terapii	cyprofloksacyną	1,67	4,97	ChPL Ciphin,

Kategoria kosztowa		Koszt [zł]		Źródło
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
ZUM**				Obwieszczenie MZ
	sulfametoksazolem+trymetoprymem^	51,19	58,71	ChPL Biseptol, Obwieszczenie MZ
	norfloksacyną	6,30	12,60	ChPL Nolicin, Obwieszczenie MZ
Leczenie dyszurii doksycyliną		3,78	7,56	ChPL Doxycylinum Pharma – Projekt
Badania diagnostyczne potwierdzające ZUM	Badanie ogólne moczu (Lista W1)	31,5		Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r., katalog AOS do sumowania).
	Erytrocyty/hemoglobina w moczu (Lista W6)	0*		
	Leukocyty w moczu (Lista W6)	0*		
Koszty środków absorpcyjnych				
Koszt za sztukę pieluchomajtek		1,49	2,12	Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r., strona internetowa doz.pl
Koszt leku antycholinergicznego stosowanego po niepowodzeniu terapii SOL				
Koszt terapii TOL/ mies.		30,87	46,01	Oszacowania własne wnioskodawcy

* świadczenia z listy W6 są badaniami wykonywanymi przy okazji innych badań, dlatego koszt tych świadczeń wynosi 0;

** koszty terapii ZUM uwzględniają dobową dawkę oraz średni czas leczenia dla danej substancji;

^ średnia ważona dla terapii syropem i tabletkami;

Użyteczności stanów zdrowia

W celu oceny jakości życia pacjentów z OAB wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z publikacji *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998*, gdzie przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia chorych w zależności od ilości symptomów (suma liczby mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby). Powyższe wyniki pozwoliły na wyznaczenie zależności liniowej pomiędzy liczbą symptomów, a użytecznością wg kwestionariusza EQ-5D. Korzystając z wyznaczonej za pomocą regresji liniowej krzywej oraz w oparciu o wyniki badania *Crosby 2011*, w którym analizowano liczbę mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu u pacjentów z OAB przyjmujących terapię SOL lub PLC, oszacowano jakość życia pacjentów w modelu dla analizowanych interwencji. W analizie podstawowej wnioskodawca zastosował podejście analityczne traktujące średnią liczbę symptomów jako zmienną ciągłą, co ma swoje uzasadnienie ze względu na wykonywanie krzywej regresji, która jest funkcją ciągłą. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym zmienna ta była traktowana jako skokowa. W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do wyznaczenia zależności użyteczności od liczby symptomów.

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia chorych na OAB w zależności od częstości występowania symptomów – dane z *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998*

Stopień	Częstość symptomów na dobę**	Użyteczność EQ-5D*
0	Zdrowy	0,910
1	<9	0,742
2	<12	0,712
3	<15	0,676
4	<18	0,640
5	18≤	0,598

* w publikacjach źródłowych nie podano odchyłeń standardowych dla wartości użyteczności;

** częstość symptomów określana jako suma liczby mikcji i epizodów nietrzymania moczu na dobę;

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował opracowanie *Birmingham 2013*, w którym przedstawiono zestawienie badań oceniających wpływ zakażenia układu moczowego (ZUM) na jakość życia chorych. W analizie wykorzystano wyniki, które uzyskano w ramach kwestionariusza EQ-5D (zgodnie z elektroniczną wersją analizy, dane pochodziły z badania *Ellis 2000* oraz *Vogel 2010*). Ostatecznie autorzy analiz przyjęli, że zakażenie układu moczowego wiąże się ze spadkiem jakości życia chorego o 0,0016 QALY.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Inne warianty dyskontowania testowane były w ramach analizy wrażliwości.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		SOL	PLC	SOL	PLC
Koszt leczenia [zł]	z RSS				
	bez RSS				
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS	324,91		676,95	
	bez RSS	359,51		711,55	
Efekt [QALY]		3,27	3,22	3,27	3,22
Efekt inkrementalny [QALYG]		0,05		0,05	
ICUR [zł/QALYG]	z RSS	6 309,31		13 145,44	
	bez RSS	6 981,28		13 817,41	

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

Należy zauważyć, iż na koszt przedstawiony w ramach oszacowania kosztu terapii interwencją (kolumna SOL) składa się koszt stosowania leku Vesicare (bez konieczności potwierdzenia badania urodynamicznego), koszt TOL (po naliczeniu również kosztu badania urodynamicznego), koszt stosowania środków absorpcyjnych u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz tych, którzy nie przyjmują terapii SOL lub TOL na skutek uzyskania kontroli objawów OAB, jak również koszt środków absorpcyjnych, u pacjentów którzy trwale zaprzestali leczenia (wyższy niż w przypadku przyjmowania farmakoterapii). Natomiast na koszt przedstawiony w kolumnie PLC składa się przede wszystkim koszt stosowania środków absorpcyjnych w populacji pacjentów nieleczonych farmakologicznie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS oraz 559,68 zł przy nieuwzględnieniu RSS. Powyższe ceny dotyczą obu opakowań leku (Vesicare 5 mg oraz Vesicare 10 mg). Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. Wartości cen progowych zostały przedstawione jedynie dla perspektywy wspólnej. Jeżeli limit w danej grupie limitowej oparty jest na innym leku (w przypadku grupy 75.2 podstawę limitu stanowi lek z substancją czynną tolterodyna), to ceną progową dla technologii wnioskowanej jest każda cena powyżej limitu ustalonego dla grupy. Tym samym cena progowa w perspektywie płatnika publicznego nie istnieje.

⁷ 125 955 zł/QALYG

5.2.3. Wyniki analizy dodatkowej

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, w której porównano wnioskowaną technologię (SOL bez wcześniejszego badania urodynamicznego) z terapią SOL po uprzednim wykonaniu badania pokazały, że w zależności od przyjętej perspektywy oraz od uwzględnienia RSS bądź nie, koszty inkrementalne dla powyższego porównania wynoszą od ok. -246 zł do -396 zł na korzyść wnioskowanej technologii. Kosztami różniącymi jest koszt badania urodynamicznego, a także koszt terapii SOL i TOL (z perspektywy NFZ), który jest zmienny w zależności od wartości limitu w przedmiotowej grupie limitowej, która to wartość natomiast zmienia się w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii, gdyż spowoduje to zmianę leku wyznaczającego podstawę limitu. Szczegółowy komentarz analityka dot. konsekwencji zmiany leku wyznaczającego podstawę limitu w grupie znajduje się w rozdziale 5.4. *Komentarz Agencji*.

5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca przedstawił wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której testowano wpływ na wyniki tych parametrów, które obciążone są największą niepewnością. W analizie testowano wartości skrajne dla parametrów, które zestawiono poniżej (w nawiasie podano źródło danych do zakresu zmienności):

- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych lub 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMiT),
- Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) – 3 lub 6 lat (w oparciu o odsetki pacjentów kontynuujących leczenie z publikacji *Wagg 2012*),
- Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach – 50% lub 100% (założenie),
- Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach – 50% lub 100% (założenie),
- Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna – 0,74 lub 0,84 (*Santos 2010*),
- Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna – 0,54 lub 1 (obliczenia wnioskodawcy na podstawie *Właźlak 2013*),
- Czas po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (mies.) – 3 lub 9 (*Właźlak 2013*),
- Koszt badania urodynamicznego – 310,50 zł lub 445,50 zł (Zarządzenie MZ nr 79/2014/DSOZ),
- Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych – wartości zależne od min. lub max. ceny za sztukę pieluchomajtek (strona internetowa doz.pl)(dane przedstawiono w tabeli 55 na str. 88 AE Wnioskodawcy),
- Odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym - 0 lub 100% (założenie),
- Sposób kalkulowania użyteczności – średnia liczba symptomów jako zmienna skokowa (założenie),
- Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym – koszt NFZ: 20,38 zł, koszt wspólny: 25,71 zł (*Zakażenia układu moczowego, Praktyka lekarska zeszyty specjalistyczne nr 72*),
- Dawki preparatów uwzględniane w analizie – SOL 6,04 mg, TOL 3,79 mg (*ChPL Vesicare, ChPL Urimper, Wagg 2012, Opracowania Medycyny Praktycznej, NICE clinical guideline 157*)
- Nieuwzględnienie wpływu decyzji refundacyjnej na podstawę limitu w grupie (założenie w oparciu o zapisy Ustawy o refundacji i oszacowania AWB),
- Nieuwzględnienie wznowienia leczenia SOL/TOL (Założenie autorów modelu celem pokazanie bezpośredniego porównania technologii medycznych bez dodatkowego wpływu pełnej ścieżki refundacyjnej, która zależy od bieżących rozwiązań prawno-refundacyjnych).

Poniżej zestawiono wyniki analizy wrażliwości, które uzyskano dla perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu uwzględniającym proponowany RSS. Przedstawiono wyniki jedynie dla tych wariantów, w których zmiana wartości wskaźnika ICUR była $\geq 10\%$.

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania SOL vs PLC największy wpływ na wynik miała zmiana kosztów środków absorpcyjnych z wartości uśrednionej na maksymalną, co skutkowało wzrostem wskaźnika ICUR o 106%. Kolejnym parametrem o bardzo wysokiej wrażliwości był odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym, który przy wartościach skrajnych 0 i 100% zmieniał wartość ICUR o odpowiednio 74% i -72%. Uwzględnienie alternatywnego dawkowania w analizie skutkowało zmianą ICUR o 38%, nieuwzględnienie wpływu decyzji refundacyjnej na podstawę limitu w grupie – o -39%, natomiast nieuwzględnienie wznowienia terapii SOL/TOL powodowało obniżenie wartości ICUR o 47%.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Wartość	Koszt całkowity [zł]		QALY		ICUR	Δ ICUR względem wart. podstawowej
		SOL	PLC	SOL	PLC		

Parametr	Wartość	Koszt całkowity [zł]		QALY		ICUR	Δ ICUR względem wart. podstawowej
		SOL	PLC	SOL	PLC		
Horyzont czasowy	3 lata			2,03	2,00	5 473,07	-13%
Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 mies.	1,6			3,24	3,22	2 485,93	-61%
Odsetek wznowiających terapię jeśli była skuteczna	0,54			3,26	3,22	5 590,36	-11%
	1,00			3,28	3,22	6 965,22	10%
Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych	min			3,27	3,22	5 345,53	-15%
	max			3,27	3,22	12 969,83	106%
Odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym	0%			3,27	3,22	10 998,75	74%
	100%			3,27	3,22	1 792,45	-72%
Dawki preparatów uwzględnione w analizie				3,27	3,22	8 710,05	38%
Nieuwzględnienie wpływu decyzji refundacyjnej na podstawę limitu w grupie				3,27	3,22	3 835,90	-39%
Nieuwzględnienie wznowienia terapii SOL/TOL				3,24	3,22	3 314,29	-47%

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. 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/NIE	Należy zauważyć, iż zgodnie z konstrukcją modelu pacjenci rozpatrywani w ramach grupy SOL, należeli do subpopulacji pacjentów DO(?). Sposób opisu oraz przedstawione przez wnioskodawcę dane nie pozwoliły w jednoznaczny sposób stwierdzić, czy w ramach oszacowań wykonanych dla wnioskowanej interwencji uwzględniono również populację DO(-). W ramach wykonanych oszacowań przyjęto bowiem, iż wszyscy pacjenci u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie SOL, bądź też wystąpiły AEs po jej stosowaniu, są poddawani badaniu urodynamicznemu, a następnie przechodzą na leczenie TOL. Natomiast pacjent, który przechodzi na całkowity brak leczenia z terapii SOL, nie jest poddawany badaniu urodynamicznemu (ten koszt nie jest naliczany). Oznacza to, iż nie można u niego potwierdzić, bądź też wykluczyć nadczynności mięśnia wypieracza.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W analizie podstawowej komparator stanowił brak leczenia (PLC), natomiast w analizie dodatkowej terapia SOL po badaniu urodynamicznym
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 5-letni, co jest zasadne ze względu na wykazanie, iż po tym czasie prawdopodobieństwo kontynuacji terapii będzie znikome.
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

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W swojej analizie wnioskodawca założył, że po niepowodzeniu terapii SOL pacjent ma możliwość rozpoczęcia terapii TOL. Założono równocześnie, że skuteczność obu terapii jest taka sama w zakresie leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego, a tym samym, że identyczny będzie koszt zakupu środków absorpcyjnych przez chorych leczonych SOL i TOL. Wnioskodawca wskazuje również, że *według informacji zawartych w literaturze SOL w porównaniu do TOL ma tendencję do wyższej skuteczności i jest lekiem bezpieczniejszym*. Biorąc pod uwagę powyższe, założenie o równej skuteczności powoduje obniżenie kosztów stosowania wnioskowanej technologii (ze względu na uwzględnienie w ramach oszacowań wykonanych dla niej również kosztów środków absorpcyjnych stosowanych u pacjentów z TOL). Jednakże z uwagi na niski odsetek pacjentów przyjmujących TOL po niepowodzeniu terapii SOL, różnica kosztów środków absorpcyjnych wynikająca z założenia o równej skuteczności jest bardzo niewielka i nie ma wpływu na wnioskowanie z analizy.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych terapii SOL, powołując się na brak występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień III lub IV). Równocześnie wskazano, iż *na podstawie wyników Analizie klinicznej określono, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statycznie częściej w grupie SOL (niezależnie od dawki) niż w grupie PLC. Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono suchość w ustach, zaparcia i niewyraźne widzenie, które występowały istotnie statycznie częściej w grupie SOL niż w grupie PLC*. Biorąc pod uwagę wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SOL vs PLC, w opinii analityków Agencji, nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy. Jednakże mając na uwadze specyfikę głównych zdarzeń niepożądanych (suchość w ustach, zaparcia, niewyraźne widzenie) można stwierdzić, że koszty ich leczenia będą znikome i nie wpłyną na wnioskowanie z analizy.

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego, dlatego też nie było możliwe porównanie przyjętych w ramach ocenianej AE założeń oraz struktury modelu z innymi analizami ekonomicznymi dot. ocenianego zagadnienia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W oszacowaniach dot. odsetków dyskontynuacji terapii SOL lub TOL zastosowano dane pochodzące z publikacji *Wagg 2012*. W badaniu tym podano odsetki pacjentów, którzy po 12 mies. terapii OAB nadal przyjmowali leczenie przepisane im pierwotnie. Dla SOL odsetek ten wynosił 35%, natomiast w przypadku TOL, autorzy publikacji prezentują wyniki w podziale na leczenie TOL IR (ang. *immediate release*, natychmiastowe uwalnianie) oraz TOL ER (ang. *extended release*, o przedłużonym uwalnianiu) (kolejno 24,1 i 28,2%). W modelu wnioskodawcy uwzględniono jedynie wartość dla TOL ER, podczas gdy zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia refundacji podlegają również produkty lecznicze o natychmiastowym uwalnianiu (Uroflow). Różne odsetki dyskontynuacji leczenia dla obu analizowanych terapii testowane były w ramach analizy wrażliwości. Wyniki pokazały, że im wyższa wartość odsetka dyskontynuacji terapii TOL, tym niższy koszt ogólny dla ramienia SOL. W związku z tym, przyjęte przez wnioskodawcę założenie o 71,8% odsetku dyskontynuacji dla TOL jest założeniem, konserwatywnym, które generuje wyższe koszty.

Przy analizie jakości życia pacjentów zależnej od ilości symptomów choroby (suma liczby mikcji oraz epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby) wnioskodawca założył, że liczba symptomów jest zmienną ciągłą, co może wydawać się wątpliwe. Jednakże zostało to uargumentowane stosowaniem powyższych danych do wykonania krzywej regresji, która stanowi funkcję ciągłą. Ponadto w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym zmienna ta była traktowana jako skokowa i wykazano, że nie jest to parametr wrażliwy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wykonał walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. W AE nie przedstawiono wyników powyższej walidacji. W ramach walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu, jednak analiz dla omawianego zagadnienia nie odnaleziono.

W ramach walidacji zewnętrznej Agencji przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono rekomendacje dotyczyły zasadności finansowania SOL jako terapii alternatywnej dla innych leków antycholinergicznym. W związku z tym nie odnosiły się bezpośrednio do problematyki poruszanej w niniejszej AE. Przeprowadzono także walidację wewnętrzną polegającą na sprawdzaniu poprawności funkcjonowania modelu, a także wprowadzonych danych. W wyniku powyższego nieprawidłowości nie stwierdzono.

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 wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Należy zauważyć, iż zgodnie z konstrukcją modelu pacjenci rozpatrywani w ramach grupy SOL, należeli do subpopulacji pacjentów DO(?). Sposób opisu oraz przedstawione przez wnioskodawcę dane nie pozwoliły w jednoznaczny sposób stwierdzić, czy w ramach oszacowań wykonanych dla wnioskowanej interwencji uwzględniono również populację DO(-). W ramach wykonanych oszacowań przyjęto bowiem, iż wszyscy pacjenci u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie SOL, bądź też wystąpiły AEs po jej stosowaniu, są poddawani badaniu urodynamicznemu, a następnie przechodzą na leczenie TOL. Natomiast pacjent, który przechodzi na całkowity brak leczenia z terapii SOL, nie jest poddawany badaniu urodynamicznemu (ten koszt nie jest naliczany). Oznacza to, iż nie można u niego potwierdzić, bądź też wykluczyć nadczynności mięśnia wypieracza.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż w przypadku, gdy podjęta zostanie pozytywna decyzja refundacyjna część nowych pacjentów z populacji DO(+) rozpocznie leczenie SOL, ze względu m. in. na łatwiejszy dostęp do leku, który nie będzie wymagał wykonywania badania. Fakt, że SOL jest już refundowana w tej grupie pacjentów nie oznacza, że pacjenci nowi, którzy spełnialiby aktualny wymóg ustawowy, nie będą korzystać z wnioskowanej technologii. Szerszy komentarz dot. powyższego zagadnienia znajduje się w części AWA dot. weryfikacji AWB.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wpłynie na sytuację rynku leków stosowanych w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego. W AWB wnioskodawca przedstawia prognozy dot. udziału poszczególnych leków w rynku i uwzględnia fakt, że zmianie ulec może lek wyznaczający podstawę limitu w grupie, w której znajduje się solifenacyna oraz tolterodyna (75.2. *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*). W wyniku tej zmiany zmieni się również limit finansowania. Sytuację aktualną oraz prognozowaną po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na rozbieżność wnioskowanej CZN a obecnie obowiązującej dla leków Vesicare poniżej przedstawiono zmianę limitu zgodną z ceną aktualną na dzień złożenia wniosku.

Tabela 22. Charakterystyka cenowa produktu leczniczego Vesicare w zależności od decyzji refundacyjnej

Substancja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Koszt płatnika
SOL dostępny na obecnych warunkach refundacyjnych							
Solifenacyna	30 tabl. powł. 10 mg						
	30 tabl. powł. 5 mg						
SOL dostępny na wnioskowanych warunkach refundacyjnych							

Substancja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Koszt płatnika
Solifenacyna	30 tabl. powl. 10 mg	■	■	■	■	■	■
	30 tabl. powl. 5 mg	■	■	■	■	■	■

Wpływ decyzji refundacyjnej na sytuację rynku leków przedstawiono również w ujęciu cen za DDD oraz dla poszczególnych substancji (poniższa tabela). Zestawienie nie uwzględnia zaproponowanego RSS dla Vesicare, jednakże ma ono na celu jedynie pokazanie zmian jakie indukowane będą decyzją refundacyjną.

Tabela 23. Koszty terapii stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego.

Perspektywa	Kategoria kosztowa	Koszt [zł]	
		Obecne warunki refundacyjne	Wnioskowane warunki refundacyjne
NFZ	Koszt DDD TOL	0,90	1,01
	Koszt miesięczny TOL	27,54	30,87
	Koszt DDD SOL	■	■
	Koszt miesięczny SOL	■	■
Wspólna	Koszt DDD TOL	1,48	1,51
	Koszt miesięczny TOL	45,19	46,01
	Koszt DDD SOL	■	■
	Koszt miesięczny SOL	■	■

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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem przedłożonej wraz z wnioskiem analizy wpływu na budżet jest ocena zasadności finansowania leku Vesicare u chorych na OAB, natomiast pośrednim celem jest ocena zasadności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym, jako warunku finansowania terapii produktem leczniczym Vesicare oraz przedstawienie finansowych konsekwencji konieczności spełnienia tego warunku. Obecnie produkt leczniczy Vesicare refundowany jest w leczeniu OAB potwierdzonego badaniem urodynamicznym. Konsekwencje finansowe, związane z decyzją o finansowaniu ze środków publicznych leku Vesicare (solifenacyna) w leczeniu OAB (bez konieczności jego potwierdzenia badaniem urodynamicznym) w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania przedstawiono w formie dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010. Szczegółowy komentarz dot. zakresu wnioskowanej populacji znajduje się w rozdz. 6.1.2. AWA.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku marca 2016 do końca lutego 2018 roku. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego uzasadniono faktem, że technologia wnioskowana jest już refundowana w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (wskazanie refundacyjne obejmuje jednak potwierdzenie OAB badaniem urodynamicznym), w związku z czym stan równowagi powinien zostać ustalony nie później niż w okresie dwóch lat. Ponadto pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy porównywano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w przypadku nie potwierdzenia DO w badaniu urodynamicznym (DO(-)) oraz w przypadku nie przeprowadzenia tego badania. Założono, że chorzy z tych populacji albo *pozostają nieleczeni albo stosują leczenie SOL lub TOL przy 100% odpłatności za leki*;
- scenariusz nowy, w którym technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu OAB (bez konieczności potwierdzenia badaniem urodynamicznym) w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania. Przyjęto założenie, iż w scenariuszu nowym wnioskowa technologia przejmie udział w rynku SOL ref po badaniu oraz w populacji nieleczonej bez względu czy brak terapii wynika z negatywnego wyniku badania czy też innych powodów. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 75.2 (Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna). Kwalifikację do istniejącej grupy limitowej umotywowano tą samą nazwą międzynarodową (solifenacyna) oraz podobnym działaniem terapeutycznym. Uwzględnia on również możliwość stosowania refundowanej TOL na obecnych warunkach finansowania jej ze środków publicznych.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny i maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W analizie uwzględniono wariant zawierający obliczenia z proponowanym przez wnioskodawcę instrumentem podziału ryzyka (RSS), w ramach którego wnioskodawca zobowiązuje się do

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ dla SOL i TOL za okres 2011-2014 r. Przyjęto założenie, że już w pierwszym roku refundacji wnioskowana technologia zdobędzie 100% udział w rynku w 3 z 5 zidentyfikowanych podgrup pacjentów (populacja pacjentów stosujących SOL refundowaną – DO(+), populacja pacjentów stosujących SOL nierefundowaną, populacja, która zdecydowała nie przyjmować terapii⁸). Brak wpływu na pozostałe dwie grupy tj. populacja TOL refundowanej oraz populacja TOL nierefundowanej argumentowano następująco „*Decyzja refundacyjna dla SOL nie będzie miała wpływu na wielkość populacji leczonej TOL ref, gdyż wybór leku wynika z decyzji medycznej lekarza przepisującego lek*”. Komentarz do powyższego założenia znajduje się w dalszej części AWA.

Przyjęto założenie o średnim czasie trwania terapii równym 3 miesiące.

Ponadto przyjęto założenie, że 48% chorych przystępujących do leczenia lekami antycholinergicznymi nie będzie wykonywało badania urodynamicznego, ponieważ chorzy ci w przeszłości byli poddani badaniu urodynamicznemu a obecnie wznawiają terapię lub zmieniają lek antycholinergiczny nie generując tym samym kosztów dla NFZ związanych z tym badaniem. Zatem odsetek chorych wykonujący badanie urodynamiczne wyniósł 52%. Jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym 100% chorych przystępujących do leczenia w ramach publicznej opieki zdrowotnej przystępuje do badania urodynamicznego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Vesicare jest refundowany we wskazaniu „*Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym*”.

Zgodnie z art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na tę samą nazwę międzynarodową (solifenacyna), a także podobną skuteczność SOL we wnioskowanym wskazaniu względem SOL obecnie refundowanej, wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie do istniejącej grupy limitowej 75.2 *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to refundacja apteczna, przy poziomie odpłatności dla pacjenta 30%. Wskazanie podane we wniosku to „*Zespół pęcherza nadreaktywnego*”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana, tj. u pacjentów wymagających leczenia objawowego naglącego nietrzymania moczu i(lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (zgodnie z *ChPL Vesicare*).

Wielkość populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych epidemiologicznych znajdujących się w AKL wnioskodawcy, gdzie populację z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego określono na poziomie 2 do 5 milionów osób. Zwrócono jednak uwagę, iż u zdecydowanej większości osób choroba nie jest diagnozowana (lub chorzy nie podejmują leczenia). Jako potwierdzenie przedstawiono fakt, że rocznie chorobę rozpoznaje się u około 10-15 tys. osób. Liczbę chorych stosujących terapię lekami antymuskarynowymi oszacowano przy wykorzystaniu danych IMS i NFZ.

W związku z powyższym w analizie określono, że prawdopodobna wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana zostanie sprowadzona do grupy chorych, która podejmuje leczenie w ramach systemu opieki zdrowotnej (zgłasza się do lekarza), a więc populacji docelowej określonej we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vesicare. W analizie przyjęto założenie, iż *chorzy nieszukający pomocy u specjalisty zostaną pominięci w dalszej części opracowania. Nie mają oni wpływu na wydatki w żadnej z rozpatrywanych perspektyw analizy*. Natomiast w obrębie populacji docelowej wydzielono podgrupy chorych

⁸ Należy zauważyć, iż obie te populacje: subpopulacja pacjentów stosujących SOL nierefundowaną oraz subpopulacja chorych, którzy zdecydowali się nie przyjmować terapii, zawierają w sobie zarówno pacjentów, którzy aktualnie nie mogą otrzymać leczenia, gdyż w badaniu urodynamicznym nie wykazano u nich DO (DO(-)), oraz pacjentów, którzy nie poddali się badaniu urodynamicznemu (DO(?)). Ma to związek z faktem, iż pacjenci Ci nie mają dostępu do refundowanej farmakoterapii, a więc albo decydują się na finansowanie z własnych środków terapii, bądź też rezygnują z leczenia.

leczonych lekami antymuskarynowymi (zarówno w ramach publicznej – subpopulacja DO(+) jak i niepublicznej opieki zdrowotnej – subpopulacje DO(-) oraz DO(?)) jak i tych, którzy nie leczą się z przyczyn ekonomicznych przy braku spełnienia warunku refundacji (negatywny wynik badania urodynamicznego – DO(-), bądź brak przystąpienia do tego badania – DO(?)). Należy podkreślić, iż przy oszacowaniu populacji oparto się na metodologii i oszacowaniach wskazanych w piśmie Agencji, podczas oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Betmiga. Całkowitą populacją z rozpoznaniem OAB oszacowano na poziomie 320 902 pacjentów. Natomiast populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na poziomie 200 609 pacjentów. Powyższe wynika z przyjęcia założenia, iż SOL refundowana bez badania urodynamicznego przejmie udziały SOL refundowanej po badaniu, SOL nierefundowanej oraz pacjentów, którzy nie są leczeni. Pozostała populacja 120 293 pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz nowym jest leczona TOL refundowaną (48 464 pacjentów) lub nierefundowaną (71 829 pacjentów).

Tabela 24 Oszacowanie populacji docelowej

Wariant	1 i 2 rok
Minimalny	202 689
Prawdopodobny	320 902
Maksymalny	529 086

Koszty

W BIA uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ✓ koszt leków antymuskarynowych;
- ✓ koszt badania urodynamicznego;
- ✓ koszt leczenia powikłań związanych z wykonaniem badania urodynamicznego;
- ✓ koszt zużycia środków absorpcyjnych (inny w grupie chorych leczonych, inny w grupie chorych nieleczonych);

Kategorie kosztów zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej wnioskodawcy. W analizie nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych, gdyż terapia SOL nie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, które wymagałyby kosztocionnego leczenia.

W związku z tym, że oceniane interwencje dostępne są w formie tabletek, nie uwzględniano kosztów przepisania i podania leku. Powyższe uzasadniono faktem, iż pacjenci podlegają monitorowaniu. Przyjęto również założenie, że chorzy podlegają diagnostyce i monitorowaniu bez względu na to, czy stosują terapię lekami antymuskarynowymi czy też nie (kontrola stanu zdrowia, konieczność uzyskania recepty na środki absorpcyjne), w związku z czym koszt monitorowania nie był różniący w AWB wnioskodawcy.

Tabela 25 Koszty uwzględnione w analizie [zł]

Kategoria kosztowa		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
SOL w scenariuszu istniejącym				
Vesicare 10 mg [zł/op]	bez RSS	54,60	128,03	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 w sprawie wykazu leków refundowanych
	z RSS	51,50	124,93	
Vesicare 5 mg [zł/op]	bez RSS	27,30	124,45	
	z RSS	24,20	121,35	
SOL w scenariuszu nowym				
Vesicare 10 mg [zł/op]	bez RSS			Cena wskazana przez wnioskodawcę
	z RSS			
Vesicare 5 mg [zł/op]	bez RSS			
	z RSS			
TOL				
Defur, 4 mg [zł/op]	28 szt. w op.	25,48	36,40	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 w sprawie wykazu leków refundowanych
Titlodine, 2 mg [zł/op]	28 kaps. w op.	12,64	18,06	
Titlodine, 4 mg [zł/op]	28 kaps. w op.	24,69	35,27	

Kategoria kosztowa		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Źródło
Tolzurin, 2 mg [zł/op]	28 kaps. w op.	12,72	18,17	
Tolzurin, 4 mg [zł/op]	28 kaps. w op.	24,69	35,27	
Urimper, 2 mg [zł/op]	60 szt. w op.	27,3	39,74	
Urimper, 4 mg [zł/op]	30 szt. w op.	27,3	39,74	
Urimper, 4 mg [zł/op]	60 szt. w op.	53,08	75,83	
Uroflow 1, 1 mg [zł/op]	28 tabl. w op.	6,37	18,72	
Uroflow 2, 2 mg [zł/op]	28 tabl. w op.	12,74	21,3	
Środki absorpcyjne [zł/szt]		1,05	1,50	doz.pl, cefarm24.pl, e-zikoapteka.pl
Badanie urodynamiczne bez profilometrii cewkowej i elektromiografii (EMG)		310,50		Zał. nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 05.12.2014 r
Badanie urodynamiczne z elektromiografią bez profilometrii cewkowej		445,50		
Badanie urodynamiczne z profilometrią cewkową i elektromiografią		445,50		
Badanie urodynamiczne z testem ciśnieniowo-przepływowym		445,50		
Koszty terapii powikłań po badaniu urodynamicznym [koszty całkowite]				
Koszt substancji leczniczych w leczeniu powikłań*		31,50	31,50	Oszacowania na podstawie danych refundacyjnych NFZ (wg wartości refundacji i liczby zrefundowanych opakowań leku) z okresu styczeń 2014 - grudzień 2014
Leczenie dysurii (doksycylina)		3,78	7,56	
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem gorączki po badaniu urodynamicznym		1 316,72		Dane z katalogu JGP na rok 2013
Badania diagnostyczne związane z wystąpieniem powikłań po badaniu urodynamicznym		31,50		Wycena pkt. świadczeń specjalistycznych W11 i W6 na podstawie zał. nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dn.05.12 2014 r.

*W AWB wnioskodawcy wykorzystano oszacowania wykonane w AE. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.1 niniejszej AWA.

W scenariuszu istniejącym zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. jako produkt leczniczy wyznaczający podstawę limitu wskazano Defur 4 mg. W scenariuszu nowym założono, że udziały leków w grupie limitowej 75.2. mogą ulec zmianie. W scenariuszu prawdopodobnym jako podstawę limitu wskazano produkt leczniczy Uroflow 2 mg. W związku z powyższym limit finansowania dla opakowania Vesicare 30 tabletek powł. 10 mg będzie wynosił [redacted], natomiast dla opakowania 30 tabl. powł. 5 mg, według oszacowań wnioskodawcy, wynosić będzie [redacted]. W wariantcie minimalnym jako podstawę limitu finansowania przyjęto produkt leczniczy Urimper 4 mg 30 tab., a w wariantcie maksymalnym Vesicare 10 mg.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej według wnioskodawcy. W ramach populacji ze wskazaniem określonym we wniosku uwzględniono populację leczoną obecnie SOL refundowaną i nierefundowaną, TOL refundowaną i nierefundowaną oraz populację nieleczoną (bez względu czy powodem jest ujemny wynik badania urodynamicznego czy też decyzja pacjenta). W scenariuszu nowym terapia SOL refundowaną bez badania w pełni przejmuje udziały w rynku SOL refundowanej po badaniu DO(+), SOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO(-) oraz pacjentów nieleczonych (DO(?) oraz DO(-)). Przyjęcie powyższego założenia skutkuje tym, iż w scenariuszu nowym analizy nie ma pacjentów nieleczonych, wszyscy z rozpoznaniem OAB poza subpopulacją leczoną terapią TOL refundowaną (DO(+)) i TOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO(-)), leczeni są SOL refundowaną bez badania.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	320 902	320 902
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	SOL _{REF} +SOL _{NREF} : 124 858 SOL _{REF} : 51 693	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	200 609	200 609

W wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego, który zakłada refundację produktu leczniczego Vesicare jedynie po uzyskaniu pozytywnego wyniku badania urodynamicznego w populacji chorych z OAB, całkowite wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w analizowanym horyzoncie czasowym ukształtowały się na poziomie ok.: 293,92 mln zł w 1 roku i 296,15 mln zł w 2 roku. Powyższe nakłady finansowe NFZ są spowodowane refundacją nie tylko produktu leczniczego Vesicare, ale także tolterodyny.

W scenariuszu nowym w wariantcie optymalnym uwzględniającym proponowany RSS całkowite wydatki NFZ w horyzoncie czasowym analizy obniżyły się odpowiednio do poziomu: 277,66 mln zł w 1 roku i 278,33 mln zł w 2 roku. Z czego [] zarówno w 1 jak i 2 roku to wydatki na SOL. Na otrzymany wynik wpływ miało poszerzenie populacji docelowej przy jednoczesnym obniżeniu wydatków na badania urodynamiczne oraz leczenie powikłań po badaniu. Wpływ na przedstawiony wynik ma także prognozowane zmniejszenie wydatków na środki absorpcyjne, co związane jest ze zmniejszonym zapotrzebowaniem, ze względu na skuteczność terapii.

W zależności od szacowanej populacji w analizie przedstawiono wyniki w trzech wariantach: minimalnym, optymalnym i maksymalnym. W wariantcie minimalnym scenariusza istniejącego całkowity koszt 1 roku refundacji oszacowano na poziomie 193,54 mln zł, a 2 roku 195,31 mln zł. W wariantcie maksymalnym scenariusza istniejącego oszacowano koszt całkowity na poziomie 475,95 mln zł w 1 roku, 479,08 mln zł w 2 roku. Koszty terapii SOL we wszystkich wariantach scenariusza istniejącego wyniosły odpowiednio [] i [] w 1 i 2 roku terapii.

W wariantcie minimalnym scenariusza nowego przy uwzględnieniu RSS koszt całkowity wyniósł 176,23 mln zł w 1 roku refundacji oraz 176,81 mln zł w 2 roku przy koszcie SOL oszacowanym na poziomie [] w 1 roku i [] w 2 roku. W wariantcie maksymalnym oszacowano całkowite koszty na poziomie 475,01 mln zł i 475,96 mln zł w 1 i 2 roku, a koszty SOL w zarówno w 1 jak i 2 roku na poziomie []

Koszty całkowite inkrementalne w wariantcie uwzględniającym RSS wyniosły odpowiednio w 1 i 2 roku: -17,30 mln zł i -18,49 mln zł w wariantcie minimalnym, -15,26 mln zł i -17,82 mln zł w wariantcie prawdopodobnym, -0,93 mln zł i -3,12 mln zł w wariantcie maksymalnym.

W poniższej tabeli wyniki przedstawiono w uproszczonej formie. Wyszczególniono jedynie koszty wnioskowanego leku (SOL), zaś pozostałe z analizowanych kategorii kosztowych połączone w jedną wspólną kategorię *Koszty pozostałe*. Składa się ona z następujących kosztów: leczenia TOL (refundowaną w przypadku wyników z perspektywy NFZ), materiałów absorpcyjnych oraz przeprowadzenia badania urodynamicznego oraz powikłań po tym badaniu. Największy udział w kategorii kosztów pozostałych miały wydatki na materiały absorpcyjne, które to stanowiły ok. 90% kosztów pozostałych, ok. 10% to koszty badania urodynamicznego oraz leczenia powikłań po badaniu. W scenariuszu istniejącym koszt materiałów absorpcyjnych z perspektywy NFZ wyniósł [] zarówno w 1 jak i 2 roku refundacji. Natomiast w scenariuszu nowym koszt ten wyniósł [] z perspektywy NFZ i również był taki sam w obu analizowanych latach.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ*			
		I rok		II rok	
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku		4 609 887		4 831 741	
Koszty pozostałe	Min.	188 930 544		190 696 514	
	Prawd.	289 314 557		291 544 301	
	Maks.	471 336 608		474 465 789	
Koszty sumaryczne	Min.	193 540 431		195 306 401	
	Prawd.	293 924 444		296 154 188	
	Maks.	475 946 495		479 075 676	
Scenariusz nowy					
Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku	Min.				
	Prawd.				
	Maks.				
Koszty pozostałe	Min.				
	Prawd.				
	Maks.				
Koszty sumaryczne	Min.	176 772 400	176 814 698	176 231 069	176 814 698
	Prawd.	278 689 289	279 361 210	277 662 581	278 334 502
	Maks.	477 103 919	478 051 948	475 011 736	475 959 765
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	Min.				
	Prawd.				
	Maks.				
Koszty pozostałe	Min.				
	Prawd.				
	Maks.				
Koszty sumaryczne	Min.	-16 768 031	-18 491 704	-17 309 362	-18 491 704
	Prawd.	-15 235 155	-16 792 978	-16 261 863	-17 819 686
	Maks.	1 157 424	-1 023 728	-934 759	-3 115 912

* W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono RSS proponowanego w ramach przedmiotowego wniosku, SOL jest obecnie refundowane w innym wskazaniu niż wnioskowane.

W AWB przedstawiono również wyniki analizy z perspektywy wspólnej, gdzie całkowity koszt w wariantcie prawdopodobnym nowego scenariusza z RSS wyniósł 449,71 mln zł (469,72 mln zł w istniejącym) w 1 roku refundacji i 450,28 mln zł (471,65 mln zł w istniejącym) w 2 roku refundacji. Natomiast koszt na SOL w 1 roku nowego scenariusza wyniósł [] ([] w scenariuszu istniejącym) oraz [] w 2 roku ([]). Szczegółowe dane dotyczące wyników analizy AWB znajdują się na str. 53-54 analizy wnioskodawcy. Co w efekcie skutkowało wykazaniem całkowitych oszczędności inkrementalnych na poziomie -20,01 mln zł w 1 roku i -21,37 mln zł w 2 roku (przy uwzględnieniu RSS) oraz przy inkrementalnym zwiększeniu kosztu refundowania SOL równym: [] i [] w kolejnych latach przyjętego horyzontu.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	Wątpliwości wzbudził fakt, iż w scenariuszu nowym nie uwzględniono przejścia przez SOL nowych pacjentów, którzy przy obecnych warunkach refundacyjnych leczenia byli TOL. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą, w podrozdziale „Ograniczenia według Agencji”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK?	Wątpliwości wzbudził fakt, iż nie uwzględniono przejścia rynku TOL.
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	Oszacowań dokonano w oparciu o przedstawione w piśmie znak AOTM-BP-420-239(4)/KM/2014 oszacowanie populacji z nietrzymaniem moczu, która stosuje farmakoterapię (kontaktuje się z lekarzem). Oszacowania wykonano w sposób konserwatywny, w stosunku do danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy 30% – zgodnie z ust. 4 przedmiotowego art.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest zakwalifikowanie do istniejącej grupy limitowej. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 6.1.1.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły znajdują się w rozdz. 6.3.2

Ograniczenia AWB według Wnioskodawcy

Jako ograniczenie AWB opisano brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych na OAB leczonych w ramach publicznej opieki zdrowotnej. W związku z powyższym populację docelową wyznaczono przy pomocy danych refundacyjnych NFZ przy uwzględnieniu czułości badania urodynamicznego. Zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą czułości badania urodynamicznego przytoczonych powyżej oszacowań, którą testowano za pomocą obliczenia wariantu maksymalnego i minimalnego analizy.

Odniesiono się również do niepewności związanej z epidemiologią OAB w Polsce tj. z oszacowaniem populacji chorych, która potencjalnie może stosować leczenie farmakologiczne. Ograniczenie to wynikało z przyjęcia parametrów do oszacowań populacji na podstawie wyników zagranicznych badań.

Wnioskodawca wskazał także niepewność związaną z oszacowaniem populacji pacjentów leczonych obecnie, które wykonano na podstawie danych historycznych, a następnie wykonano prognozę na okres trwania analizy. Oszacowanie to wymagało ustalenia przeciętnego zużycia zasobów przez chorego podczas terapii (co przy określonym DDD dla każdej z poszczególnych substancji przede wszystkim zależy od czasu stosowania terapii lekami antycholinergicznymi).

W związku z brakiem danych dot. odsetka chorych, którzy stosują leki pełnopłatne z wyboru, przyjęto założenie, iż wszyscy pacjenci z grupy przyjmującej SOL nier refundowaną, w scenariuszu nowym będą przyjmować SOL refundowaną. Powyższe założenie w opinii Agencji jest natomiast założeniem konserwatywnym.

Wskazano także ograniczenie związane z brakiem danych dot. odsetka chorych, którzy obecnie nie leczą się z uwagi na konieczność przeprowadzenia badania urodynamicznego. W związku z powyższym przyjęto

założenie, że chorzy zidentyfikowani w populacji docelowej jako chorzy nieleczeni będą przystępować do leczenia refundowaną SOL – bez badania urodynamicznego w scenariuszu nowym analizie.

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

Podczas prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano ograniczenie związane z niedoszacowaniem populacji docelowej, która to nie obejmuje pacjentów leczonych obecnie TOL nierefundowaną. Biorąc pod uwagę koszt za DDD terapia TOL nierefundowaną jest dla pacjenta droższa niż terapia SOL refundowaną. Różnica w kosztach nie jest znaczna, jednak może ona wpłynąć na decyzję związaną z wyborem terapii. Ponadto zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego *ponad połowa z nich* [kilkadziesiąt tysięcy pacjentów rocznie – przyp., analityka] *niestety stosuje leczenie pełnopłatne* ze względu na konieczność wykonywania badania urodynamicznego. Pojawienie się opcji terapeutycznej niewymagającej wykonywania badania spowoduje przejście przez SOL części pacjentów z powyższej populacji.

Nie uwzględniono także przejścia udziałów w rynku TOL refundowanej. Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż decyzja refundacyjna dla SOL nie będzie miała wpływu na wielkość populacji leczonej TOL refundowaną, gdyż w populacji po badaniu urodynamicznym SOL jest już refundowana. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż zarówno pacjenci jak i lekarze mający na uwadze niedogodności oraz powikłania związane z badaniem urodynamicznym w pierwszym wyborze będą skłaniali się w kierunku terapii SOL refundowaną bez badania urodynamicznego. Dodatkowo zgodnie ze wskazaniem Konsultanta Wojewódzkiego dr n. med. Cezarego Torza dostęp do badania urodynamicznego jest trudny, a czas oczekiwania na nie – długi, co również powoduje, iż opcja terapeutyczna niewymagająca tego badania będzie najprawdopodobniej pierwszym wyborem nowego chorego. Analitycy Agencji zgadzają się z założeniem, że pozytywna decyzja refundacyjna nie wpłynie na populację pacjentów już leczonych TOL refundowaną. Jednak jeżeli wnioskodawca przyjął założenie, iż SOL refundowana bez badania przejmie udziały w rynku SOL refundowanej po badaniu urodynamicznym, nie jest zasadnym przyjmowanie założenia o braku możliwości przejścia udziałów TOL refundowanej.

W trakcie prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano błąd związany z przedstawieniem wyników na str. 55 i 56, które to są sprzeczne z wynikami szczegółowymi przedstawionymi na str. 53 i 54, a także wynikami zaprezentowanymi w elektronicznej wersji modelu. Z prezentowanych na str. 55 i 56 wynika, iż zaproponowany RSS

W rzeczywistości różnice w kosztach spowodowane są wyborem perspektywy płatnika publicznego lub wspólnej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ocenianej analizie przyjęto założenie, iż udziały w rynku zostaną przejęte w pierwszym roku refundacji i nie zmieniają się one w drugim roku. Zdaniem analityków AOTMiT powyższe założenie stanowi ograniczenie wiarygodności przedłożonej AWB. Warto zwrócić uwagę, iż zarówno terapia jak i oczekiwanie na wizytę u lekarza są czasochłonne. Dodatkowo warto także wziąć pod uwagę, iż być może świadomość pojawienia się nowej opcji terapeutycznej może również pojawić się z opóźnieniem, dlatego mało prawdopodobnym jest przejście już w pierwszym roku pełnej populacji docelowej, pomimo faktu, iż zgodnie z założeniem przyjętym na podstawie pisma Agencji (znak: AOTM-BP-420-239(4)/KM/2014) terapia trwa zaledwie 3 miesiące.

Podczas weryfikacji modelu wątpliwości wzbudził fakt, iż z założenia SOL nie będzie przejmować udziałów w rynku TOL. Wnioskodawca wyjaśnił, iż na 1 pacjenta koszt całkowitej terapii SOL refundowaną wynosi w perspektywie pacjenta [redacted] natomiast całkowity koszt terapii TOL nierefundowaną 135,56 zł. W związku z niewielką różnicą kosztów terapii całkowitej mało prawdopodobnym jest przejmowanie udziałów od TOL nierefundowanej. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki oszacowań, a także koszt za DDD obu produktów leczniczych powyższe wyjaśnienie może mieć zastosowanie do pacjentów będących już w trakcie terapii. Jednak należy mieć na uwadze, iż pacjenci zdiagnozowani w przyszłości mając do wyboru terapię tańszą będą skłaniali się w jej kierunku, zatem należy spodziewać się częściowego przejścia rynku TOL nierefundowanej. Zatem przedstawione obliczenia implikują niepewność co do doszacowania wnioskowanej populacji. Ponadto w opinii przekazanej przez dr. n. med. Cezarego Torza roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana to kilkadziesiąt tysięcy osób, z czego ponad połowa stosuje leczenie pełnopłatne, czego przyczyną jest trudny dostęp do badania urodynamicznego oraz długi czas oczekiwania na badanie. Wskazane trudności w dostępie do badania urodynamicznego sugerują również, że część rynku należącego do TOL refundowanej po badaniu urodynamicznym (w odniesieniu do nowych pacjentów) może zostać przejęta przez SOL refundowaną bez badania, które to jest nieprzyjemne dla pacjenta, wydłuża czas oczekiwania na terapię oraz może wiązać się z powikłaniami po badaniu. Zatem przyjęte założenie o braku wpływu na udziały w rynku TOL ogranicza wiarygodność wnioskowania z ocenianej AWB.

W związku powyższym w rozdziale 6.3.3 przedstawiono obliczenia własne Agencji w ramach analizy wrażliwości wpływu na budżet płatnika publicznego.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego Prof. dr hab. n. med. Marka Sosnowskiego populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi od 10 000 do 15 000 pacjentów. Natomiast zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego dr. n. med. Cezarego Torza populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi kilkadziesiąt tysięcy osób z czego ok. połowa stosuje leczenie pełnopłatne. Natomiast populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, pozytywnej decyzji refundacyjnej nieznacznie wzrośnie w stosunku do populacji obecnej – o około kilkanaście procent. Biorąc pod uwagę powyższe opinie, a także dane NFZ dotyczące dotychczasowej refundacji SOL, wielkość populacji przyjęta w analizie uznano za konserwatywną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości w celu przetestowania wpływu zmiany wybranych parametrów na koszt inkrementalny. Przetestowano wpływ następujących parametrów: koszt badania urodynamicznego, przeciętny czas trwania terapii SOL, TOL, miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych, koszt leczenia zakażenia układu moczowego po badaniu urodynamicznym, dawki preparatów uwzględniane w analizie, wpływ decyzji refundacyjnej na podstawę limitu w grupie, odsetek chorych z badaniem urodynamicznym, wariant przejścia udziałów. Wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość parametru AW	1 rok		2 rok	
			Koszt inkrementalny [zł]	Zmiana % względem wart. podstawowej	Koszt inkrementalny [zł]	Zmiana % względem wart. podstawowej
Koszt badania urodynamicznego [zł]	411,75	310,50	-9 245 601	+43%	-17 819 686	+41%
Koszt badania urodynamicznego [zł]	411,75	445,50	-17 231 673	-6%	-10 515 173	-6%
Przeciętny czas trwania terapii SOL, TOL [mies.]	3,00	6,00	39 623 642	+344%	-18 885 580	+317%
Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych [zł]	SOL 49,76 PLC 60,00	SOL 33,35 PLC 48,51	-15 670 637	+4%	38 748 880	+3%
Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych [zł]	SOL 49,76 PLC 60,00	SOL 63,00 PLC 63,00	-12 225 627	+25%	-17 228 461	+23%
Koszt leczenia zakażenia układu moczowego po badaniu urodynamicznym	tylko leki 1 linii	wszystkie leki	-14 879 717	+8%	-13 783 450	+8%
Dawki preparatów uwzględniane w analizie	5mg SOL i 4 mg TOL	5 i 10 mg SOL, 4 i 2 mg TOL	-12 069 413	+26%	-16 420 435	+23%
Wpływ decyzji refundacyjnej na podstawę limitu w grupie	Uwzględnia zmianę podstawy limitu w scenariuszu nowym	Nie uwzględnia zmianę podstawy limitu w scenariuszu nowym	-18 943 570	-16%	-13 674 154	-15%
Odsetek chorych z badaniem urodynamicznym	51,72%	100%	-41 371 383	-154%	-20 512 640	-148%
Wariant przejścia udziałów	SOL ref przejmuje udziały od SOL nieref, i nieleczonych	SOL ref przejmuje udziały od SOL nieref	-22 574 128	-39%	-44 187 031	-35%
Wariant przejścia udziałów	SOL ref przejmuje udziały od SOL nieref, i nieleczonych	SOL ref przejmuje udziały od nieleczonych	-25 067 823	-54%	-24 145 086	-48%

Największy wpływ na wynik inkrementalny oszacowano w przypadku wydłużenia terapii SOL i TOL z 3 do 6 mies., co skutkowało wzrostem kosztu inkrementalnego o 344% w 1 roku i 317% w 2 roku przeprowadzonej analizy. Największy wpływ na spadek wartości inkrementalnej kosztów oszacowano, gdy zwiększono odsetek chorych przechodzących badanie urodynamiczne z 51,72% na 100%. Wariant ten wpłynął na zwiększenie oszacowania kosztów ponoszonych w scenariuszu istniejącym, co w efekcie wpłynęło na wzrost różnicy pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Populacja uwzględniona w ABW wnioskodawcy obejmuje pacjentów przystępujących do leczenia w ramach publicznej opieki zdrowotnej oraz przystępujących do leczenia w ramach niepublicznej opieki zdrowotnej, a także obecnie pozostających bez opcji terapeutycznej. Przyjęto jednak założenie, że grupa pacjentów kierowana na terapię TOL nie ulegnie zmianie. Biorąc pod uwagę niedogodności związane z koniecznością wykonywania badania urodynamicznego, w sytuacji pojawienia się terapii alternatywnej niewymagającej badania założenie jest niezasadne. Na podstawie publikacji *Oh 2006* określono odsetek osób, które na pytanie „Czy chciałby Pan/Pani powtórzyć badanie urodynamiczne, gdyby zaszła taka konieczność uzasadniona medycznie?” odpowiedziały „Nie, nie bardzo”, „Wolałbym/wolałabym nie” oraz „do pewnego stopnia”. Na podstawie odnalezionych danych oszacowano populację, która w sytuacji pojawienia się opcji terapeutycznej bez badania przeszłaby na alternatywną opcję terapeutyczną tj. z TOL refundowanej po badaniu urodynamicznym na SOL refundowaną bez badania. W związku z nie w pełni jasnym sensem odpowiedzi „do pewnego stopnia” obliczenia wykonano w dwóch wariantach – z uwzględnieniem tej odpowiedzi oraz bez. Sumaryczny odsetek osób, które udzieliły odpowiedzi „Nie, nie bardzo” oraz „Wolałbym/wolałabym nie” wyniósł 15%, a odsetek osób uwzględniający również odpowiedź „do pewnego stopnia” wyniósł 80%. Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w wariantcie I populację TOL refundowanej pomniejszono o 15% i założono, że pacjenci Ci w momencie kiedy nie chcą wykonywać badania przechodzą do grupy leczonej SOL refundowaną bez badania. W wariantcie II przyjęto analogiczne postępowanie, tyle, że populację leczoną TOL refundowaną zmniejszono o 80%.

Tabela 30. Populacja obejmująca przejęcie części udziałów w rynku TOL refundowanej

	1 rok	2 rok
Populacja przy 15% przejęciu rynku TOL ref.	207 879	208 879
Populacja przy 80% przejęciu rynku TOL ref.	239 380	240 281

Należy także zwrócić uwagę, iż pytanie odnosiło się do medycznie uzasadnionej konieczności powtórzenia badania, jednak zgodnie z opiniami ekspertów takiej konieczności nie ma, co tym bardziej wskazuje, iż prawdopodobnie nastąpi przejęcie części udziału rynku TOL refundowanej przez SOL refundowaną.

Tabela 31. Wydatki całkowite z perspektywy NFZ [zł]

Przyjęte założenie		1 rok	2 rok
Wariant I: Wydatki z perspektywy NFZ przy 15% przejęciu rynku TOL ref.	z RSS	274 004 803	274 591 807
	bez RSS	275 068 716	275 656 584
Wariant II: Wydatki z perspektywy NFZ przy 80% przejęciu rynku TOL ref.	z RSS	268 050 304	268 308 132
	bez RSS	269 275 440	269 537 874

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z powyższymi wynikami, w wariantcie pierwszym wydatki spadły w stosunku do wartości z analizy podstawowej, a w wariantcie drugim wzrosły w stosunku do wariantu podstawowego, co związane jest z przyjętymi w analizie wnioskodawcy założeniem, iż 51,72% pacjentów przechodzi badanie urodynamiczne. Założenie to wynika z uwzględnienia pacjentów, którzy wznawiają terapię lub zmieniają lek antycholinergiczny i mieli już w przeszłości wykonane badanie urodynamiczne, w którym wykazano nadczynność mięśnia wypieracza. W związku z tym w wariantcie I wydatki były niższe ze względu na fakt, iż zaoszczędzone zostaną środki, które przeznaczone byłyby na badanie urodynamiczne, natomiast w wariantcie II, populacja jest na tyle duża, że oszczędności wynikające z powyższego będą mniejsze niż koszty wynikające z leczenia SOL oszacowanej populacji.

6.4. Komentarz Agencji

W analizie rozważano 5 subpopulacji w scenariuszu istniejącym tj. populację leczoną SOL refundowaną (DO+), TOL refundowaną (DO+), SOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO-), TOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO-) oraz populację nieleczoną (DO(?) oraz DO-). W scenariuszu nowym populacja leczona SOL refundowaną obejmuje wszystkich pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym należeli do grup leczonych SOL refundowaną (DO+), SOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO-) i nieleczonych (DO(?) oraz DO-). W scenariuszu nowym bez zmian w stosunku do istniejącego pozostała populacja leczona TOL refundowaną (DO+) oraz TOL nierefundowaną (DO(?) oraz DO-). Pomimo braku wyraźnego podziału w papierowej wersji AWB, na podstawie przekazanej elektronicznej wersji modelu, kwalifikację poszczególnych subpopulacji (DO+, DO-, DO(?)) zweryfikowano jako poprawną.

Przyjęto, założenie iż SOL refundowana będzie przejmować 100% udziału w rynku w przejmowanych subpopulacjach (SOL refundowana (DO+), SOL nierefundowana (DO(?) oraz DO-), populacja nie leczona(DO(?) oraz DO-)) , założenie to uznano za konserwatywne. Wątpliwości jednak wzbudził fakt, iż SOL w scenariuszu nowym nie będzie przejmować udziałów w rynku należących do TOL. Powyższe stanowi istotne ograniczenie wiarygodności wnioskowania z ocenianej AWB. Założenie to należy uznać za błędne, gdyż niedogodność związana z wykonywaniem badania urodynamicznego przed przystąpieniem do terapii TOL refundowaną będzie implikowała wybór przez nowych pacjentów terapii SOL refundowaną, gdzie takiej konieczności nie będzie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż godnie z opinią Konsultanta Krajowego Prof. dr n. med. Marka Sosnowskiego w trakcie terapii refundowanej po badaniu urodynamicznym po upływie roku badanie należy powtórzyć, aby uznana została jego ważność przez NFZ. Dla osób, które uważają badanie urodynamiczne za duży dyskomfort, fakt konieczności powtarzania badania będzie implikował zmianę terapii na SOL refundowaną bez badania. Różnica w koszcie terapii dla pacjenta również może wpływać na przejęcie przez SOL refundowaną udziałów w rynku TOL nie refundowanej. Pomimo, iż różnica ta nie jest znaczna jednak faktem jest, że terapia SOL refundowaną jest tańsza według oszacowań wnioskodawcy zatem może to implikować zmiany w udziałach w rynku.

Wątpliwości wzbudziło także przyjęte założenie, iż zakładany udział w rynku zostanie przejęty przez SOL już w pierwszym roku refundacji. Założenie to wydaje się mało rzeczywiste, zwłaszcza biorąc pod uwagę, iż część pacjentów nieleczących się obecnie (w ramach niepublicznej opieki zdrowotnej), po uzyskaniu informacji o pojawieniu się nowej opcji terapeutycznej niewymagającej badania urodynamicznego, może wykazać chęć leczenia.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vesicare we wskazaniu pęcherza nadreaktywny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.09.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Vesicare, solifenacine*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (*CADTH 2009, SMC 2005, HAS 2006, 2009, 2013, PBAC 2010, PTAC 2007*) i 4 rekomendacje negatywne (*Ontario 2011, PBAC 2007, CADTH 2007, SMC 2004*). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku negatywnych rekomendacji PBAC oraz CADTH kolejne decyzje komisji w sprawie refundacji przedmiotowej technologii były już pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych podkreśla się, iż solifenacyna stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, która łagodzi objawy choroby takie jak częstomocz, parcia naglące czy nietrzymanie moczu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią, a innymi terapiami alternatywnymi, a także na brak badań porównujących solifenacynę z komparatorami. Żaden dokument nie był rekomendacją warunkową. W żadnej rekomendacji nie wyszczególniono również konieczności wykonania badania urodynamicznego jako potwierdzenia diagnozy. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Vesicare

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2013	Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i/lub częstomoczu i parć naglących u pacjentów z pęcherzem nadreaktywny	Ponowna ocena rzeczywistych korzyści, poprawy w odniesieniu do rzeczywistych korzyści oraz populacji docelowej dla wszystkich leków antycholinergicznym (w tym Vesicare) dedykowanych leczeniu nietrzymania moczu.
HAS 2006		<u>Zalecenia: Rekomendacja pozytywna</u>
HAS 2009		<u>Zalecenia: Rekomendacja pozytywna</u> <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vesicare stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym; • Stosunek efektywności do bezpieczeństwa technologii jest przeciętny; • Podkreśla się istnienie innych alternatywnych technologii medycznych;
Ontario 2011	Leczenie pęcherza nadreaktywnego u pacjentów z objawami naglącego nietrzymania moczu, częstomoczu i parć naglących	<u>Zalecenia: Rekomendacja negatywna</u> <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest klinicznie istotnych korzyści terapii Vesicare w porównaniu z innymi istniejącymi technologiami alternatywnymi w leczeniu dorosłych pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym z objawami naglącego nietrzymania moczu, częstomoczu i parć naglących. Należy zwrócić uwagę, iż brak jest badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii przy terapii trwającej dłużej niż 12 tyg. Dodatkowo Komitet wyraża obawę w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych, które mogą zostać wywołane przez przedmiotowy lek u osób starszych w szczególności w stanie delirium.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2010, 2007	Leczenie nadczynności mięśni wypieracza pęcherza u pacjentów, z nietolerancją oksybutyny <i>p.o.</i>	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z oksybutyniną podawana przezskórnie. W 2007 r. PBAC wydał negatywną rekomendację dot. finansowania przedmiotowej technologii we wskazaniu: leczenie pęcherza nadreaktywnego z objawami nagłego nietrzymania moczu, wzrostu częstości lub konieczności oddawania moczu u pacjentów, u których leczenie oksybutyniną nie przyniosło rezultatów lub nie było dobrze tolerowane. Stanowisko wydano w oparciu o niepewne korzyści kliniczne oraz wątpliwą efektywność kosztową.
CADTH 2009	Pacjenci nietolerujący lub z niewystarczającą odpowiedzią na terapię oksybutyniną IR	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma wystarczających dowodów świadczących o klinicznie istotnych różnicach w wynikach w porównaniu z oksybutyniną oraz tolterodyną; Istotnym elementem w podejmowaniu decyzji refundacyjnej był fakt, iż cena leku została obniżona w stosunku do zaproponowanej na początku procesu refundacyjnego. Dzienny koszt SOL jest niższy niż TOL IR oraz ER (1,82 \$), ale wyższy niż oksybutyniną IR (0,40 \$ - 0,59 \$);
CADTH 2007	Leczenie pęcherza nadreaktywnego u pacjentów z objawami nagłego nietrzymania moczu, parć nagłych oraz częstomocz	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma wystarczających dowodów świadczących o klinicznie istotnych różnicach w wynikach w porównaniu z mniej kosztownymi terapiami alternatywnymi; Pęcherz nadreaktywny jest najczęściej spotykany pośród osób starszych, które są najbardziej podatne na zdarzenia niepożądane wywołane przez leki antycholinergiczne. Długi okres półtrwania (~60 godz.) oraz odkładanie się solifenacyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zwiększa prawdopodobieństwo przedłużenia zdarzeń niepożądanych, szczególnie u chorych z zaburzeniami funkcji nerek;
PTAC 2007	Leczenie pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna o niskim priorytecie Rekomendacja terapii solifenacyną jako leczenia drugiej linii u pacjentów z udokumentowaną nietolerancją na oksybutyninę.
SMC 2005	Leczenie objawowe nagłego nietrzymania moczu i/lub częstomocz i parć nagłych, jakie mogą się pojawiać u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Solifenacyna wykazuje się skutecznością w łagodzeniu objawów związanych z pęcherzem nadreaktywnym, włączając częstomocz, parcia nagłe oraz nietrzymanie moczu. Terapia związana jest ze zdarzeniami niepożądanymi typowymi dla leków antymuskarynowych stosowanych w tej jednostce chorobowej. Dostępne są tańsze leki antymuskarynowe, które standardowo byłyby zastosowane jako leczenie pierwszej linii.
SMC 2004	Leczenie objawowe nagłego nietrzymania moczu i/lub częstomocz i parć nagłych, jakie mogą się pojawiać u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Solifenacyna wykazuje się skutecznością w łagodzeniu objawów związanych z pęcherzem nadreaktywnym w tym: częstomocz, parcia nagłe oraz nietrzymanie moczu. Terapia związana jest ze zdarzeniami niepożądanymi typowymi dla leków antymuskarynowych stosowanych w tej jednostce chorobowej. Porównanie z innymi terapiami ogranicza się do jednego badania kontrolowanego PLC, obejmującego terapię TOL jako komparator. Jednakże badanie to nie zostało zaprojektowane w celu określenia różnic pomiędzy dwoma powyższymi interwencjami (SOL, TOL). Ekonomiczny aspekt stosowania leku nie został przedstawiony.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Belgia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Bułgaria	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Chorwacja	5 mg	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
	10 mg		
Cypr	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Czechy	5 mg	brak refundacji	NIE
	10 mg	Druga linia leczenia	
Dania	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Estonia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Finlandia	5 mg	Powyżej 670,00 € refundacja 100%	NIE
	10 mg	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	
Francja	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Grecja	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Hiszpania	50%	Współpłatność zależna od dochodu. Większość pacjentów mieści się w następującym zakresie: Aktywni pracownicy: 50% współpłatności, 50% refundacji. Pacjenci na emeryturze: 10% współpłatności, 90% refundacji.	NIE
Holandia	5 mg	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
	10 mg		
Irlandia	100%	Pacjent płaci maksymalnie €144 w miesiącu kalendarzowym	NIE
Islandia	5 mg	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
	10 mg	brak refundacji	
Liechtenstein	90%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Litwa	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Luksemburg	5 mg	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
	10 mg	brak refundacji	
Łotwa	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Malta	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Niemcy	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Norwegia	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Portugalia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Rumunia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Słowacja	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Słowenia	brak refundacji	brak refundacji	NIE
Szwajcaria	90%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Węgry	25%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Wielka Brytania	100%	brak dodatkowych warunków i ograniczeń refundacji	NIE
Włochy	brak refundacji	brak refundacji	NIE

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

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


11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad AWA otrzymano 3 opinie ekspertów praktyki klinicznej dot. produktów leczniczych Vesicare 5 mg i 10 mg. Ich autorzy podkreślają, że uzależnienie refundacji leków antycholinergicznym (w tym Vesicare) od potwierdzenia diagnozy OAB za pomocą badania urodynamicznego nie znajdują żadnego uzasadnienia w aktualnej wiedzy medycznej. OAB jest schorzeniem objawowym, którego rozpoznanie, zgodnie z wszystkimi dostępnymi wytycznymi Towarzystw Naukowych zajmujących się urologią, powinno się opierać na wywiadzie, dzienniczku mikcji i eliminacji innych schorzeń dających podobne objawy. Jednocześnie sam charakter inwazyjnego badania urodynamicznego, jak i trudności związane z jego wykonaniem powodują, iż duża część pacjentów z OAB rezygnuje z leczenia, co bardzo negatywnie wpływa na jakość ich życia. Żaden z ekspertów nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Tabela 34. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii</p>	<p><i>Kluczowym objawem klinicznym OAB jest występowanie parć naglących. Zespół ten jest schorzeniem czynnościowym i oprócz idiopatycznej etiologii może towarzyszyć schorzeniom neurologicznym czy łagodnemu rozrostowi stercza (ŁRS). Rozpoznajemy go na podstawie w/w objawów klinicznych po wykluczeniu przyczyn anatomicznych w odróżnieniu od nadreaktywności mięśnia wyperacza pęcherza, który rozpoznajemy na podstawie badania urodynamicznego.</i></p> <p>Rozpoznanie OAB opiera się na dokładnym badaniu podmiotowym. Potwierdzeniem wywiadu dokonuje się na podstawie dzienniczka mikcji prowadzonego przez 3 dni. Uzupełnieniem wywiadu jest badanie przedmiotowe chorego/ej. Badania dodatkowe laboratoryjne rekomendowane dla potwierdzenia rozpoznania OAB to; badanie moczu ogólne, posiew z moczu, badanie ultrasonograficzne dróg moczowych z oceną zalegania moczu po mikcji.</p> <p><i>Przedstawiony powyżej schemat diagnostyczny wg. zaleceń wielu towarzystw naukowych jest wystarczający dla ustalenia rozpoznania zespołu pęcherza nadreaktywnego jak i również dla wdrożenia leczenia zachowawczego czy później farmakologicznego opartego na lekach antycholinergicznym. Wykonywanie dalszych inwazyjnych badań diagnostycznych jak; urografia, urotomografia, cystoskopia czy badanie urodynamiczne jest wskazane przy braku powodzenia po leczeniu farmakologicznym lub podejrzeniu współistnienia innej groźnej choroby o podobnych objawach do OAB (...). Wykonanie badania urodynamicznego przy braku powodzenia leczenia farmakologicznego jest konieczne dla wdrożenia dalszego, bardziej agresywnego leczenia zabiegowego jak; wstrzykiwanie toksyny botulinowej typu A do ściany pęcherza, neurostymulacji czy leczenia operacyjnego.</i></p> <p><i>Trzeba podkreślić, że w wielu wskazaniach leczniczych dla OAB, wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana tylko w okresie czasowym od 6 do 10 msc. dla uzyskania wyleczenia. W innych przypadkach przy braku poprawy po kilkumiesięcznej kuracji należy wdrożyć leczenie zabiegowe a zatrzymać leczenie wnioskowaną technologią</i></p>	<p><i>Z punktu widzenia Konsultanta Krajowego muszą przedstawić w tej opinii również zapytania w tej sprawie jakie skierowali do mnie Rzecznik Praw Pacjenta, przedstawiciele organizacji pacjenckich np.; Stowarzyszenie Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane czy Uro-Conti" z prośbą o wyjaśnienie dlaczego w Polsce tak trudny jest dostęp do refundowanych leków w leczeniu zespołu nadreaktywnego pęcherza. Problemem jest tutaj wprowadzony przez Ministra Zdrowia obowiązek wykonania badania urodynamicznego w przypadku zespołu OAB dla uzyskania recept refundowanych na leki antycholinergiczne. Ponieważ dostęp pacjentów do lekarzy urologów jest limitowany przez NFZ, a samo czasochłonne badanie urodynamiczne ze względu na koszty jest stosunkowo rzadko wykonywane w AOS, liczba pacjentów korzystających z refundowanych recept na leki antycholinergiczne w zespole OAB jest nieduża w porównaniu do liczby pacjentów chcących skorzystać z leczenia farmakologicznego w tym schorzeniu. Dodatkowo ich dostęp ogranicza stosunkowo wysoka cena przeprowadzenia tej kuracji dla pacjentów na emeryturze lub na rencie chorobowej. Następnym problemem to po upływie roku należy badanie urodynamiczne powtórzyć, aby uznana była jego ważność przez władze NFZ. W tej sytuacji niezrozumiały jest obowiązek wykonywania kosztownych badań urodynamicznych zamiast wdrożenia kilkumiesięcznego refundowanego leczenia zespołu OAB w tej samej cenie.</i></p>
<p>Dr n. med. Cezary Torz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Urologii</p>	<p><i>Nadreaktywność pęcherza moczowego to zespół chorobowy, na który składają się parcia naglące którym może (ale nie musi) towarzyszyć częstomocz, nokturia i nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym. Parcie naglące jest warunkiem rozpoznania pęcherza nadreaktywnego. Konieczne jest też wykluczenie innych schorzeń dróg moczowych, w których przebiegu dochodzi do pojawienia się podobnych objawów (jednakże spowodowanych inną, zdefiniowaną miejscowo patologią). Pęcherza nadreaktywnego nie rozpoznaje się w badaniu urodynamicznym, a w oparciu o objawy, zobjektywizowane poprzez wypełnienie przez pacjenta dzienniczka mikcji (karty mikcyjnej). Z tego to powodu badanie urodynamiczne nie tylko nie jest wymagane, ale wręcz nie pozwala na rozpoznanie pęcherza nadreaktywnego, ponieważ rozpoznaje zmiany czynnościowe w pracy pęcherza, a nie objawy ze strony dolnych dróg moczowych.</i></p>	<p><i>Pęcherz nadreaktywny, to rozpoznanie objawowe. Do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego służy dzienniczek mikcji, który według zaleceń wszystkich Towarzystw naukowych jest narzędziem służącym do kwalifikacji do leczenia pęcherza nadreaktywnego lekami antycholinergicznymi oraz do oceny skuteczności tego leczenia. Dlatego uważam, że odstąpienie od badania urodynamicznego jako narzędzia kwalifikującego do leczenia pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym lekami antycholinergicznymi jest zgodne z powszechnie obowiązującymi standardami w</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
		<i>urologii.</i>
	<i>Solifenacinum /Vesicare 10mg, 5mg tabl winno być finansowane ze środków publicznych w zespole pęcherza nadreaktywnego bez konieczności wcześniejszego potwierdzenia rozpoznania badaniem urodynamicznym.</i>	<i>Uważam, że badanie urodynamiczne nie jest niezbędne do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, ponieważ nie u wszystkich pacjentów (45%) pojawiają się w tym badaniu cechy nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego a samo badanie jest zaliczone do inwazyjnych v. col.</i>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac nad AWA otrzymano 1 opinię od organizacji „UroConti” reprezentującej pacjentów z OAB, autorstwa [REDACTED].

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych

Substancja czynna solifenacyna, dostępna w postaci leku Vesicare, w wskazaniu zespół pęcherza nadreaktywnego bez wcześniejszego potwierdzenia diagnozy badaniem urodynamicznym, powinna być finansowana ze środków publicznych. Jest to lek nowej generacji, który według badań klinicznych wykazuje lepszą efektywność niż inne leki z grupy antycholinergicznycy. Posiada również lepszy profil bezpieczeństwa.

Obecnie, zgodnie z obowiązującymi przepisami, refundowane leczenie farmakologiczne, w tym lek Vesicare, dostępne jest jedynie dla pacjentów, u których uprzednio wykonane zostało badanie urodynamiczne (...). Jednakże, wymóg przeprowadzenia badania urodynamicznego w celu potwierdzenia jednostki chorobowej „zespół pęcherza nadreaktywnego” nie posiada uzasadnienia medycznego. Zgodnie z licznymi opiniami eksperckimi, wyrażanymi m.in. przez następujące instytucje: PTU, ICS, NICE, EAU, w celu zdiagnozowania jednostki zespołu pęcherza nadreaktywnego, wystarczające są inne, nieinwazyjne metody diagnostyczne, takie jak dzienniczek mikcji oraz szczegółowy wywiad, pozwalające na ocenę obecności parć naglących oraz częstomoczu dziennego i nocnego. Zgodnie z wytycznymi powyższych organizacji, badanie urodynamiczne powinno być wykonywane w przypadku tzw. complicated incontinence oraz przed leczeniem operacyjnym, jednakże nie znajduje uzasadnienia w podstawowym procesie diagnostycznym zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Eksperti wskazują badanie urodynamiczne jest mało skuteczne w wykrywaniu nadczynności mięśnia wypieracza. Samo badanie jest również obarczone wieloma niedogodnościami: towarzyszy mu dyskomfort psychiczny i fizyczny, bolesność i wysokie ryzyko powikłań. Z tego względu wielu chorych rezygnuje z przeprowadzenia tej procedury diagnostycznej.

(...) zgodnie z danymi pozyskanymi przez Stowarzyszenie „UroConti” z Narodowego Funduszu Zdrowia, opublikowanymi w raporcie „Pacjent z NTM w systemie opieki zdrowotnej 2015”, koszty refundacji wykonania badania urodynamicznego przez publicznego płatnika przewyższają koszty refundacji leczenia farmakologicznego zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Udostępnienie leku Vesicare finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu: **zespół pęcherza nadreaktywnego bez wcześniejszego potwierdzenia diagnozy badaniem urodynamicznym** umożliwiłoby znacznie większej liczbie chorych, którzy obecnie nie podejmują leczenia ze względu na dyskomfort związany z badaniem urodynamicznym bądź zaopatrują się w leki w pełnej odpłatności, uzyskanie dostępu do refundowanego leczenia farmakologicznego.

Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych

(...) Lek Vesicare (solifenacinum) we wskazaniu **zespół pęcherza nadreaktywnego bez wcześniejszego potwierdzenia diagnozy badaniem urodynamicznym**, powinien zostać objęty finansowaniem ze środków publicznych. Zastosowanie leków antycholinergicznycy stanowi tzw. złoty standard w terapii tego schorzenia. Możliwość skorzystania z refundowanej farmakoterapii, uważanej na całym świecie za podstawowe postępowanie lecznicze w omawianej jednostce chorobowej, powinna zostać zapewniona pacjentom cierpiącym na zespół pęcherza nadreaktywnego, bez konieczności wykonywania zbędnego w diagnostyce tego schorzenia badania urodynamicznego.

Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej OAB?

Objawy towarzyszące jednostce chorobowej zespół pęcherza nadreaktywnego – częstomocz, parcia naglące i nietrzymanie moczu z parcia, oddzielnie lub w połączeniu ze sobą, w znacznym stopniu utrudniają pacjentom normalne funkcjonowanie, wpływając na zdecydowane obniżenie jakości życia. Chorzy dotknięci omawianym schorzeniem wielokrotnie zmuszeni są do rezygnacji z życia zawodowego. Wstydlivy charakter schorzenia negatywnie wpływa także na życie społeczne, stan psychiczny chorych, często izolujących się i unikających społecznych interakcji. Pacjenci z dolegliwością zespołu pęcherza nadreaktywnego narażeni są na powikłania związane z zaburzeniami psychicznymi, marginalizację społeczną i zawodową.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.09.2015, znak PLR.4600.2383.2015.KWA (data wpływu do AOTMiT 03.09.2015), 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. z 2015 r., poz. 345. z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vesicare 5 mg (solifenacinum), tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215553 oraz Vesicare 10 mg (solifenacinum), tabletki powlekane, 30 tabl., EAN 5909990215584. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowane technologie mają być stosowane we wskazaniu: *zespół pęcherza nadreaktywnego*. Jednakże zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy wnioskowana populacja jest do ograniczona do subpopulacji DO(?) oraz DO(-), ze względu na fakt, iż w populacji DO(+) jest on aktualnie refundowany.

Problem zdrowotny

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder syndrome*, OAB) – zespół chorobowy, na który składa się parcie nagłace, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć częstomocz, nokturia i nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym. Parcie nagłace jest warunkiem koniecznym i wystarczającym do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego. Pęcherz nadreaktywny jest rozpoznaniem objawowym, które zgodnie z wytycznymi powinno być stwierdzone w oparciu o wywiad i nieinwazyjne badanie urodynamiczne.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Najistotniejszym ograniczeniem przedłożonej AKL jest fakt, iż w żadnym z etapów przeglądu wnioskodawcy (ze szczególnym uwzględnieniem etapu III) nie zidentyfikowano badań, które zostałyby przeprowadzone jedynie w populacji DO(-). Wszystkie włączone badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z OAB, u których rozpoznanie to zostało potwierdzone na podstawie zgłaszanych objawów. Kolejnym ograniczeniem przedłożonej AKL jest jej oparcie głównie o wyniki opracowań wtórnych (w odniesieniu do objawów OAB) bez przedstawienia w ramach analizy wnioskodawcy szczegółowej analizy włączonych badań, co utrudnia jej weryfikację. Nie odnaleziono również badań dot. skuteczności praktycznej SOL we wnioskowanej populacji.

Podsumowując wyniki badań przeprowadzonych w populacji DO(?) dla SOL vs PLC wykazano IS różnicę w odniesieniu do jakości życia mierzonej w specyficznym kwestionariuszu OAB-q (dla niemal wszystkich domen oraz jego całkowitego wyniku). Ponadto wykazano IS różnicę pomiędzy grupami na korzyść SOL vs PLC w odniesieniu do objawów OAB (w tym parć nagłych, czy epizodów nietrzymania moczu).

Analiza bezpieczeństwa

Przedstawione wyniki analizy bezpieczeństwa pochodziły jedynie z 2 opracowań wtórnych i dot. porównania SOL vs PLC. Wyniki w nich przedstawione wskazywały na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, bądź specyficznych dla leków antymuskarynowych (tj. zaparcia, suchość w ustach).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Ograniczeniem przedłożonej AE było niejasne opisanie modelu, na skutek czego nie można jednoznacznie stwierdzić, czy dot. on wnioskowanej on oprócz populacji DO(?) również populacji DO(-).

W przedłożonej analizie wykazano, iż stosowanie SOL w populacji DO(?) w porównaniu do braku leczenia jest kosztowo efektywne. ICUR był równy 6 309,31 zł/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz 6 981,28 zł/QALYG bez uwzględnienia RSS w perspektywie płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej ICUR wyniósł zaś odpowiednio 13 145,44 zł/QALYG oraz 13 817,41 zł/QALYG.

Zgodnie z oszacowaniami wykonanymi w ramach analizy progowej, przeprowadzonej względem aktualnego proggu opłacalności kosztowej równego 125 955 zł/QALYG, cena zbytu netto leku wynosi [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS oraz 559,68 zł przy nieuwzględnieniu RSS. Powyższe ceny dotyczą obu opakowań leku

(Vesicare 5 mg oraz Vesicare 10 mg), co znacznie przekracza wnioskowaną ceną zbytu netto równą: [REDACTED] dla obu dawek.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W AWB Wnioskodawcy oszacowano liczebność populacji na podstawie metodologii zaproponowanej przez Agencję w odniesieniu do procesu oceny produktu Betmiga. Oszacowanie to oparte było na danych GUS z uwzględnieniem odsetek pacjentów z objawowym nietrzymaniem moczu, odsetek pacjentów kontaktujących się z lekarzem oraz odsetek pacjentów otrzymujących leczenie farmakologiczne.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym w procesie oceny produktu leczniczego Vesicare jest nie uwzględnienie w scenariuszu nowym AWB przejmowania udziałów w rynku TOL refundowanej oraz TOL nierefundowanej.

Inkrementalne wyniki ocenianej AWB wskazują, iż przyjęcie scenariusza nowego związanego z objęciem refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z oszczędnościami wynoszącymi od ok. 15 mln zł do ponad 16 mln zł (bez uwzględnienia proponowanego RSS).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji pozytywne i 4 rekomendacje negatywne (CADTH 2009, SMC 2005, HAS 2006, 2009, 2013, PBAC 2010, PTAC 2007) oraz 4 rekomendacje negatywne (Ontario 2011, PBAC 2007, CADTH 2007, SMC 2004). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku negatywnych rekomendacji PBAC oraz CADTH kolejne decyzje komisji w sprawie refundacji przedmiotowej technologii były już pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych podkreśla się, iż solifenacyna stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, która łagodzi objawy choroby takie jak częstomocz, parcia nagłe czy nietrzymanie moczu. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią, a innymi terapiami alternatywnymi (różnymi od przyjętej w ramach przedłożonych analiz), a także na brak badań porównujących solifenacynę z aktywnymi komparatorami, która to uwaga również nie ma zastosowania w ramach przedłożonej analizy. W żadnej rekomendacji nie wyszczególniono również konieczności wykonania badania urodynamicznego jako potwierdzenia diagnozy OAB.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Buser 2012	Efficacy and Adverse Events of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: Network Meta-analyses, <i>European urology</i> 2012, 62 1040–1060
Luo 2012	Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis, <i>International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction</i> 2012, 23 (8) (pp 983-991)
Yamaguchi 2007	Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder, <i>BJU International</i> 2007, 100 (3) (pp 579-587), 2007
Crosby 2011	Relationships between symptoms, symptom bother, and health-related quality of life in patients with overactive bladder taking solifenacin or placebo in the VIBRANT study, <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2011, 65 (2) (pp 211-218)
Vardy 2009	<i>Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: Results from VIBRANT - A double-blind, placebo-controlled trial</i> , <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2009, 63 (12) (pp 1702-1714)
Serels 2010	Impact of solifenacin on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder
Karram 2009	Treatment With Solifenacin Increases Warning Time and Improves Symptoms of Overactive Bladder: Results From VENUS, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, <i>Urology</i> 2009, 73 (1) (pp 14-18)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Radziszewski 2014	Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych, <i>Przegląd Urologiczny</i> , 2 (84)
Radziszewski 2013	Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, <i>Przegląd Urologiczny</i> , 4 (80),
Radziszewski 2010	Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym, <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81, 789-793
PTU 2010	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu, PTU 2010, http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_UI.pdf (data dostępu 23.03.2015)
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women, 2015,
EAU 2015	European Association of Urology, Guidelines on Urinary Incontinence, 2014, http://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf (data dostępu 23.03.2015)
AUA 2014/2015	American Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: aua/sufu guideline, American Urological Association Education and Research 2014,
CUA 2012	Canadian Urological Association, Update: Guidelines for Adult Urinary Incontinence Collaborative Consensus Document for the Canadian Urological Association, <i>Canadian Urological Association Journal</i> 2012, 6(5), 354-63, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478335/pdf/cuaj-5-354.pdf (data dostępu 20.03.2015)

Pozostałe publikacje

Birmingham 2013	Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life, <i>BJU Int.</i> , 110(11 Pt C): 830-6
ChPL Vesicare	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare (11.2013)
Colli 2003	Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature, <i>Eur Urol. Jan</i> ;43(1):63-9
Crosby 2011	Relationships between symptoms, symptom bother, and health-related quality of life in patients with overactive bladder taking solifenacin or placebo in the VIBRANT study, <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 65 (2) (pp 211-218) 15. Desroziars
Hakkaart 2009	The cost utility of solifenacin in the treatment of overactive bladder, <i>International Urology and Nephrology</i> , 41(2): 293-298

- Huang 2009** Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? — Review of Longitudinal Epidemiologic Studies, *Incont Pelvic Floor Dysfunct*; 3(Suppl 1):15-16
- Kobelt 1998** Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov model, *Neurourology and Urodynamics*, 17(6): 599-611
- Malone-Lee 2003** Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response, *BJU Int.* 2003 Sep;92(4):415-7
- Malone-Lee 2009** Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study, *BJU Int.* Apr;103(7):931-7
- Oh 2006** Patients' experience with ambulatory urodynamics. A prospective study, *Scand J Urol Nephrol.*;40(5):391-6
- Toglia 2010** Toglia MR et al. Solifenacin for overactive bladder: secondary analysis of data from VENUS based on baseline continence status. *Int Urogynecol J* (2010) 21:847–854
- Wagg 2012** Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience, *BJU International* 2012, 110(11): 1767-1774
- Wiaźlak 2013** Analiza objawów pęcherza nadreaktywnego po przerwaniu terapii solifenacyną, *Przegląd menopauzalny*, 3: 278-282
- Wroński 2010** Pęcherz nadreaktywny i nagłe nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie, *Przegląd Urologiczny* 2010/5 (63)

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDACTED], Warszawa, 2015 r.;
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDACTED] Warszawa 2015 r.;
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Vesicare stosowanego w zespole pęcherza nadreaktywnego, [REDACTED], Warszawa, 2015 r.;
- Zał. 4. Uzupełnienie do raportu HTA dla Vesicare zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2383.2015.2.KWA z dnia 30.09.2015 r.