



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Urorec (sylodosyna)

we wskazaniu:
leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych
łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
u dorosłych mężczyzn
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.2.2016

Data ukończenia: 01 kwietnia 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Recordati Polska sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Recordati Polska 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: Recordati Polska 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.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna wnioskodawcy
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	<i>Agency for Health Research and Quality</i>
AKL	analiza kliniczna wnioskodawcy
AUA	<i>American Urological Association</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BOO	przeszkoda podpęcherzowa (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>)
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i>)
BPO	przeszkoda podpęcherzowa (ang. <i>benign prostatic obstruction</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CL_{CR}	klirens kreatyniny
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i>
DRE	badanie gruczołu krokowego przez odbytnicę (ang. <i>digital rectal examination</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>european article number</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (<i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa (<i>European Public Assessment Reports</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GIN	<i>Global Information Network</i>
GR	siła zaleceń (ang. <i>grade of recommendation</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IFIS	śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy (ang. <i>intraoperative floppy iris syndrome</i>)
IPSS	międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom prostaty (ang. <i>international prostate symptom score</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LE	poziom dowodów (ang. <i>level of evidence</i>)
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.)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCHTA	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>

NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ns	wynik nieistotny statystycznie
OAB	pęcherz nadreaktywny (ang. <i>overactive bladder</i>)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PP	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i>)
PSA	antygen gruczołu krokowego (ang. <i>prostate specific antigen</i>)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
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)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SBU	<i>Swedish Agency For Health Technology Assessment And Assessment Of Social Services</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIL	sylodosyna
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TAM	tamsulosyna
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
TRUS	przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne (ang. <i>transrectal ultrasonography</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
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)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

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	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
Podsumowanie i zalecenia:	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	39
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	40
5.4.	Komentarz Agencji	40
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	46
6.4.	Komentarz Agencji	46
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	49
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	51
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	51
11.	Kluczowe informacje i wnioski	52
12.	Źródła.....	55
13.	Załączniki.....	57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.01.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.76.1.2016.MS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Urorec (sylodosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029;
- Urorec (sylodosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036.

Wnioskowane wskazanie: Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Urorec (sylodosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029: 30%
 - Urorec (sylodosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036: 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Urorec (sylodosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029: ;
 - Urorec (sylodosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036: .
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East

Ringaskiddy Co. Cork

Irlandia

Wnioskodawca

Recordati Polska sp. z o. o.

ul. Królewska 16

00-103 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.01.2016 r., znak PLR.4600.76.1.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 02.02.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie 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 produktu leczniczego:

- Urorec (sylodosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029;
- Urorec (sylodosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036;

w wskazaniu: Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w ramach dostępności w aptece na receptę, z odpłatnością 30%.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.02.2016 r., znak OT.4350.2.2016.KB.8. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismami z dnia 23.02.2016 r., znak PLR.4600.76.2016.MS oraz PLR.4600.78.2016.MS. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.03.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.76.3.2016.MS oraz PLR.4600.78.1.2016.MS z dnia 21.03.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015,
- [REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2015,
- [REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, grudzień 2015,
- [REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, grudzień 2015,
- [REDAKTOWANE] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, Uzupełnienie, Warszawa, marzec 2016.

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urorec (syldosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029 ▪ Urorec (syldosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036
Kod ATC	G04CA04 - leki urologiczne, antagoniści receptorów α -adrenergicznych
Substancja czynna	syldosyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka to jedna kapsułka Urorec 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka Urorec 4 mg na dobę (patrz poniżej).</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 50$ do ≤ 80 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \geq 30$ do < 50 ml/min) zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak danych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Stosowanie produktu leczniczego Urorec u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Syldosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów $\alpha 1A$ -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torebce sterca i części sterczowej moczowodu. Blokada tych receptorów $\alpha 1A$ -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> , LUTS). Syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1B$ -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano <i>in vitro</i> , że stosunek wiązania $\alpha 1A:\alpha 1B$ syldosyny (162:1) jest niezwykle wysoki

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania, tj. zawierające 5, 10, 20, 50, 90 i 100 kaps. po 4 mg i po 8 mg.

Źródło: zlecenie MZ, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf (dostęp: 01.03.2016 r.), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/001092/WC500074182.pdf (dostęp: 15.02.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	29.01.2010 r. (<i>European Medicines Agency</i>)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby wszyscy chirurdzy oczni w krajach UE, w których syldosyna zostanie wprowadzona na rynek, otrzymali następujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bezpośredni komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia (ang. <i>Direct Healthcare Professional Communication, DHPC</i>) dotyczący związku syldosyny ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tętnicy (ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i>) oraz dwa odnośniki literaturowe wymienione w tekście komunikatu (w momencie wprowadzenia do obrotu) ▪ diagram opisujący postępowanie z pacjentami zakwalifikowanymi do operacji zaćmy (w momencie wprowadzenia i po wprowadzeniu do obrotu) ▪ program edukacyjny dotyczący zapobiegania i opanowania IFIS (w momencie wprowadzenia i po wprowadzeniu do obrotu); dotyczący następujących tematów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ istotne klinicznie odnośniki literaturowe dotyczące zapobiegania i opanowania IFIS; ✓ ocena przedoperacyjna: zespoły chirurgów ocznych i okulistów powinny ustalić, czy pacjenci zakwalifikowani do operacji zaćmy są lub byli leczeni syldosyną, aby zapewnić dostępność odpowiednich środków do opanowania IFIS podczas operacji; ✓ zalecenie dla zespołów chirurgów i okulistów: zalecane jest przerwanie leczenia antagonistami receptorów α1-adrenergicznych 2 tygodnie przed operacją zaćmy, ale nie ustalono jeszcze korzyści i czasu trwania przerwy w leczeniu przed operacją zaćmy.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001092/human_med_001332.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 15.02.2016 r.),

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001092/WC500074179.pdf (dostęp: 15.02.2016 r.),

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf (dostęp: 01.03.2016 r.),

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Urorec nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urorec (syldosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029: [redacted] ▪ Urorec (syldosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urorec (syldosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029: 30% ▪ Urorec (syldosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036: 30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa nr. „76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie wnioskowanego wskazania: treść wskazania, tj. *Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn* jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami oraz ze wskazaniem rejestracyjnym wg *ChPL Urorec*.

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- kategoria refundacyjna: lek dostępny w aptece na receptę,
Mając na uwadze liczebność populacji docelowej oraz specyfikę choroby (choroba przewlekła) jest to właściwa kategoria dostępności refundacyjnej.
- przynależność do grupy limitowej:
Wnioskodawca wnioskuje o włączenie obu prezentacji do istniejącej grupy limitowej nr 76.0, *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne*. Analiza kliniczna wykazała, iż wnioskowany lek wykazuje podobną skuteczność co jeden z leków z grupy limitowej nr 76.0 (tamsulosyna). Przy zakładanym efekcie klasy, taką samą zależność można przyjąć dla syldosyny w porównaniu do innych leków z tej grupy limitowej (tj. doksazosyny, alfuzosyny oraz terazosyny). Ponadto zakres wnioskowanego wskazania jest ten sam, co wskazania refundacyjne leków aktualnie finansowanych w ramach grupy limitowej nr 76.0. Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że kwalifikacja leku do wspólnej grupy limitowej jest zgodna z zapisami ustawy o refundacji.
- poziomu odpłatności: 30%.
Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami ustawy o refundacji. Pomimo braku w wytycznych klinicznych wskazania optymalnego czasu terapii inhibitorami receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych w leczeniu objawów rozrostu prostaty, ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydaje się, iż wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Ponadto miesięczny koszt stosowania ocenianego leku przy odpłatności 30% (do limitu finansowania) nie przekracza bowiem 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.
- możliwość wprowadzenia RSS:
Zaproponowany RSS jest zgodny z zapisami ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

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

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

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

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

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

Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów α 1-adrenergicznych.

Źródło: Kryst 2008

Epidemiologia

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starszejących się mężczyzn. Szacuje się, że u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat występuje, z histopatologicznego punktu widzenia BPH. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Uciążliwe LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.

Rokowanie

Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odpływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także ścieńczenia mięszu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet

niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

Źródło: Kryst 2008

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na dzień zakończenia prac nie otrzymano możliwych do wykorzystania w niniejszym opracowaniu opinii ekspertów klinicznych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Celem odnalezienia najnowszych (tj. opublikowanych po 2010 r.) rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w leczeniu objawów rozrostu gruczołu krokowego przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE - *Belgian Health Care Knowledge Centre*,
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*,
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- *Trip DataBase*,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- GIN,
- *Revue Prescrire*,
- *Medycyna Praktyczna*,
- wydawnictwo Termedia,
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- *The Cochrane Library*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.02.2016 r. (bazy Medline, Embase i *The Cochrane Library*) i w dniu 15.02.2016 r. (pozostałe źródła). Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, odnoszących się do postępowania w rozroście prostaty lub (szerzej) w objawach ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract syndrome*, LUTS): Polskie Towarzystwo Urologiczne 2015 r. (PTU 2015), *European Association of Urology* 2015 r. (EAU 2015), *National Institute for Health and Care Excellence* 2010/2015 r. (NICE 2010/2015), *American Urological Association* 2010 r. (AUA 2010) i *Canadian Urological Association* 2010 r. (CUA 2010). Metodyka przygotowania wytycznych różniła się pomiędzy poszczególnymi dokumentami – od konsensusu ekspertów odnoszącego się tylko do jednej konkretnej substancji czynnej (PTU 2015) po wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym, konsensusie ekspertów i poddane społecznym konsultacjom (NICE 2010/2015). Żadne z wytycznych rekomendujących stosowanie syldosyny nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wytycznych

Wytyczne PTU 2015 rekomendują zastosowanie syldosyny w leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. Według wytycznych, syldosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym. Według wytycznych jest to lek bezpieczny w stosunku do układu krążenia i można ją uznać za lek z wyboru do leczenia LUTS/BPH u chorych dotkniętych chorobami układu krążenia oraz u leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, leczenie syldosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami α -adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowalającej skuteczności tych leków.

Wytyczne EAU 2015 rekomendują w leczeniu farmakologicznym nieneurogennych objawów zaburzeń ze strony dolnych dróg moczowych, w tym w łagodnym rozroście prostaty, m.in. stosowanie antagonistów receptorów

α 1-adrenergicznych (w tym syldosyny), inhibitorów 5 α -reduktazy, antagonistów receptora muskarynowego (gdy objawy LUTS dotyczą fazy wypełniania pęcherza moczowego) i inhibitorów 5-fosfodiesterazy (gdy objawy LUTS dotyczą fazy gromadzenia i opróżniania u osób z/bez zaburzeń erekcji). Antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS i mogą być rozważane jako pierwsza linia leczenia LUTS z powodu swojego szybkiego początku działania, dobrej skuteczności i niskiego odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wytyczne EAU 2015 rekomendują stosowanie też inhibitorów 5 α -reduktazy, które mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS i powiększoną prostatą (>40 ml). W wytycznych wskazano, że inhibitory 5 α -reduktazy redukują LUTS wolniej niż antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych i że finasteryd jest mniej efektywny niż doksazosyna lub terazosyna, lecz wykazuje podobną efektywność co tamsulosyna. Wytyczne wskazują, że z powodu wolnego początku działania inhibitorów 5 α -reduktazy są one właściwe do zastosowania jedynie w przypadku długoczasowego leczenia (lata).

Wytyczne NICE 2010/2015 dotyczące postępowania w objawach ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn, w postępowaniu farmakologicznym rekomendują stosowanie antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych (umiarkowane do ciężkich LUTS), antagonistów receptora muskarynowego (chorym z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego), inhibitorów 5 α -reduktazy (LUTS i powiększona prostata, większa niż 30g lub poziom PSA wyższy niż 1,4 ng/ml i wysokie ryzyko progresji choroby) lub stosowanie leczenia skojarzonego. Antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych powinni być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS. Wytyczne wymieniają m.in. alfuzosynę, doksazosynę, tamsulosynę i terazosynę (nie wymieniono syldosyny, gdyż aktualizacja wytycznych w 2015 r. nie objęła inhibitorów receptorów α 1-adrenergicznych).

Wytyczne AUA 2010 dotyczące postępowania w łagodnym rozroście prostaty zalecają stosowanie m.in. antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych, inhibitorów 5 α -reduktazy, terapii skojarzonej i leki antymuskarynowe. Antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych (wymieniono m.in. syldosynę, przy czym na czas opublikowania wytycznych nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących jej stosowania u chorych z BPH) wg wytycznych są właściwą i skuteczną opcją leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS wtórnymi do BPH. Istnieją niewielkie różnice w profilu zdarzeń niepożądanych, jednakże wszystkie te substancje wydają się wykazywać podobną efektywność kliniczną. Wśród inhibitorów 5 α -reduktazy wymieniono finasteryd i dutasteryd, przy czym podkreślono, że nie powinny być one stosowane u mężczyzn z LUTS wtórnymi do BPH bez powiększenia prostaty. Wytyczne podkreślają, że finasteryd jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych w poprawie LUTS.

Wytyczne CUA 2010 dotyczące postępowania w łagodnym rozroście prostaty rekomendują stosowanie m.in. antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych, inhibitorów 5 α -reduktazy, terapii skojarzonych i inhibitorów receptora muskarynowego. Antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych wg wytycznych są doskonałą opcją terapeutyczną i pierwszą linią leczenia u chorych z uciążliwymi objawami, którzy wymagają leczenia (wytyczne nie wymieniają syldosyny). Inhibitory 5 α -reduktazy są właściwą opcją leczenia dla chorych z LUTS ze znaczącym rozrostem prostaty.

Na podstawie analizy wytycznych można stwierdzić, że dwiema głównymi grupami leków stosowanymi w leczeniu objawów LUTS i BPH bez współistniejących chorób i dolegliwości są antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych i inhibitory 5 α -reduktazy. Wytyczne EAU 2015 i CUA 2010 wprost rekomendują stosowanie antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych w pierwszej linii leczenia BPH. Wytyczne AUA 2010 podkreślają, że finasteryd jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów α 1-adrenergicznych w poprawie LUTS.

Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że odpowiednimi komparatorami dla syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Urologiczne, 2015 r. (PTU 2015)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania syldosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza.</p> <p>Dobór odpowiedniego leczenia powinien być oparty nie tylko na wynikach badań i testów diagnostycznych, ale również na indywidualnych preferencjach chorego oraz oczekiwaniach odnośnie szybkości działania, skuteczności, działań niepożądanych, jakości życia i postępu choroby. Wyczekiwanie z baczna obserwacją (ang. <i>watchful waiting</i>) chorego i modyfikacja jego codziennych zachowań (ang. <i>behavioural treatment</i>) oraz zastosowanie leczenia farmakologicznego są zazwyczaj pierwszymi elementami postępowania w przypadku LUTS/BPH.</p> <p>Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych (α-bloker) są lekami cechującymi się dużą skutecznością w leczeniu mężczyzn odczuwających LUTS o nasileniu umiarkowanym lub znacznym. Zalecenia EAU z 2013 roku, oprócz stosowanych dotychczas leków blokujących receptory α1-adrenergiczne (alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny), uwzględniają użycie syldosyny – najnowszego antagonisty receptorów α1-adrenergicznych wprowadzonego do stosowania klinicznego.</p> <p>Podsumowanie i zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Syldosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym. ▪ Syldosyna jest lekiem bezpiecznym w stosunku do układu krążenia i można ją uznać za lek z wyboru do leczenia LUTS/BPH u chorych dotkniętych chorobami układu krążenia oraz u leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. ▪ Leczenie syldosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami α-adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowolającej skuteczności tych leków. <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> opinia ekspertów oparta na wytycznych EAU 2013</p> <p><u>Uwagi analityków:</u> wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania innych leków prócz syldosyny, wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej syldosyny</p>
<p>European Association of Urology 2015 r. (EAU 2015)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu nieneurogennych objawów zaburzeń ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>, LUTS), w tym w łagodnym rozroście prostaty, u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <p>1. Postępowanie zachowawcze mężczyźni z łagodnymi objawami powinni być poddani uważnej obserwacji (LE*: 1b; GR**: A); mężczyznom z LUTS powinno się doradzać odnośnie do stylu życia (modyfikacje behawioralne i dietetyczne) przed postępowaniem farmakologicznym lub zastosować łącznie z nim (LE*: 1b; GR**: A);</p> <p>2. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS (LE*: 1a; GR**: A). Wytyczne wymieniają m.in. alfuzosynę, doksazosynę, tamsulosynę, terazosynę i syldosynę. Porównanie pośrednie α1-blokerów oraz ograniczone wyniki porównań bezpośrednich wykazały zbliżoną skuteczność wszystkich leków w odpowiednich dawkach (brak porównania z syldosyną). <u>Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych często są rozważani jako I-linia leczenia LUTS z powodu swojego szybkiego początku działania, dobrej skuteczności i niskiego odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych.</u> Okuliści powinni zostać poinformowani, że pacjenci przyjmują te leki przed zabiegiem chirurgicznym zaćmy. ▪ Inhibitory 5α-reduktazy: mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS i powiększoną prostatą (>40 ml) (LE*: 1b; GR**: A); mogą one zapobiegać progresji choroby w odniesieniu do ostrego zatrzymania moczu i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (LE*: 1b; GR**: A). Wytyczne wymieniają dutasteryd i finasteryd. Skuteczność kliniczną tych leków w porównaniu do placebo obserwuje się po minimum 6-12 mies. terapii, zaś po 2-4 latach terapii obserwowano zmniejszenie prostaty o 18-28%. Wytyczne wskazują na porównywalną skuteczność dutasterynu i finasterydu w leczeniu objawów LUTS. Redukcja objawów zależy od wyjściowej wielkości prostaty. Finasteryd może nie być bardziej skuteczny niż placebo, gdy wielkość prostaty przekracza 40 ml. <u>Wykazano, że inhibitory 5α-reduktazy redukują LUTS wolniej niż antagoniści receptorów α1-adrenergicznych i że finasteryd jest mniej efektywny niż doksazosyna lub terazosyna, lecz wykazuje podobną efektywność co tamsulosyna.</u> Wyniki jednego z badań wskazują, że dutasteryd u mężczyzn z objętością prostaty >30 ml i zwiększonym ryzykiem progresji choroby redukuje LUTS przynajmniej tak samo (lub nawet bardziej skutecznie) niż tamsulosyna. <u>Wytyczne wskazują, że z powodu wolnego początku działania leków są one właściwe do zastosowania jedynie w przypadku długoczasowego leczenia (lata).</u> ▪ Antagoniści receptora muskarynowego: mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami dotyczącymi fazy wypełniania pęcherza moczowego (ang. <i>bladder storage symptoms</i>) (LE*: 1b; GR**: B). Należy zachować ostrożność w ich stosowaniu u mężczyzn z przeszkodą podpęcherzową (ang.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Bladder Outlet Obstruction, BOO</i> (LE*: 4; GR**: C).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory 5-fosfodiesterazy (tadalafil): redukują umiarkowane do ciężkich LUTS w fazie gromadzenia i opróżniania u osób z/bez zaburzeń erekcji (LE*: 1a; GR**: A). ▪ Fitoterapia – brak specyficznej rekomendacji w leczeniu LUTS u mężczyzn z powodu heterogeniczności produktów, ograniczonego czasu na wydanie rekomendacji i ograniczeń metodologicznych. ▪ Analogi wazopresyny (desmopresyna) – do rozważenia w przypadku nykturii lub poliurii nocnej (LE*: 1b; GR**: A). ▪ Terapie ratunkowe: antagoniści receptorów β-3 (mirabegron): mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS z objawami dotyczącymi fazy wypełniania pęcherza moczowego (ang. <i>bladder storage symptoms</i>) (LE*: 1b; GR**: B). ▪ Terapie łączone: antagoniści receptorów α1-adrenergicznych i inhibitory 5α-reduktazy lub antagoniści receptora muskarynowego. ▪ Leczenie chirurgiczne. <p><u>Źródło finansowania:</u> EAU, wszyscy członkowie EAU złożyli deklaracje konfliktu interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><u>LE*</u> (ang. <i>level of evidence</i>)</p> <p>1a: dowody pochodzą z metaanalizy lub badań RCT 1b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego RCT 2a: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji 2b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania <i>quasi</i>-eksperymentalnego innego typu 3: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych 4: dowody pochodzą z opinii ekspertów lub raportów komitetów eksperckich</p> <p><u>GR**</u> (ang. <i>grade of recommendation</i>)</p> <p>A: oparta na spójnych badaniach klinicznych o dobrej jakości, z przynajmniej jednym RCT, odpowiadających rozważanemu problemowi B: oparta na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez RCT C: rekomendacja wydana pomimo braku bezpośrednich odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości</p> <p><u>Uwagi analityków:</u> wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej sylodosyny</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, 2010/2015 r. (NICE 2010/2015)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w objawach ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn. Pochodzą z 2010 r. i zostały częściowo uaktualnione w 2015 r.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <p>1. Postępowanie zachowawcze: wytyczne wymieniają m.in. postępowania behawioralne (trening mięśni), zastosowanie materiałów chłonnych w przypadku nietrzymania moczu.</p> <p>2. Postępowanie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie farmakologiczne można zaoferować tylko mężczyznom z kłopotliwymi LUTS w przypadkach kiedy leczenie zachowawcze jest nieskuteczne lub nie jest właściwe (2010 r.), ▪ Należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące i aktualnie przyjmowane leki w przypadkach oferowania choremu z LUTS leczenia farmakologicznego (2010 r.), ▪ Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS. Wytyczne wymieniają m.in. alfuzosynę, doksazosynę, tamsulosynę i terazosynę (2010 r.). ▪ Antagoniści receptora muskarynowego: mogą być oferowani osobom z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder, OAB</i>) (2010 r.). ▪ Inhibitory 5α-reduktazy: mogą być oferowane osobom z LUTS i powiększoną prostatą (większą niż 30 g) lub poziomem PSA (ang. <i>prostate-specific antigen</i>) wyższym niż 1,4 ng/ml i którzy mają wysokie ryzyko progresji choroby (np. starsi mężczyźni) (2010 r.). ▪ Można rozważyć leczenie skojarzone antagonistami receptorów α1-adrenergicznych i inhibitorami 5α-reduktazy u mężczyzn z kłopotliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS i i powiększoną prostatą (większą niż 30 g) lub poziomem PSA wyższym niż 1,4 ng/ (2010 r.). ▪ Można rozważyć stosowanie antagonistów receptora muskarynowego w takim samym stopniu jak antagonistów receptorów α1-adrenergicznych u mężczyzn, którzy nadal mają LUTS w fazie gromadzenia po monoterapii antagonistami receptorów α1-adrenergicznych (2010 r.). ▪ Można rozważyć podanie diuretyków pętlowych późnym popołudniem u mężczyzn z nocną poliurią (2010 r.) ▪ Można rozważyć podanie desmopresyny doustnie u mężczyzn z nocną poliurią, kiedy wykluczono inne medyczne jej przyczyny a osoby te nie odnoszą korzyści z innego

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia. Należy zbadać poziom sodu 3 dni po pierwszym podaniu. Jeśli poziom sodu znajduje się poniżej dolnej granicy normy – należy przerwać leczenie (2010 r.).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie należy oferować inhibitorów 5-fosfodiesterazy wyłącznie w celach leczenia LUTS, z wyjątkiem badań klinicznych (2015 r.). <p>3. Ponowna ocena objawów, skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych. Terapia antagonistami receptorów α1-adrenergicznych powinna być poddana ocenie w 4-6 tyg. terapii i co każde 6-12 miesięcy.</p> <p>4. Postępowanie chirurgiczne.</p> <p>5. Terapie alternatywne</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d., wszyscy autorzy wytycznych złożyli deklaracje konfliktu interesów</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> aktualizacja wytycznych z 2010 r., które były oparte na przeglądzie systematycznym i opiniach ekspertów i środowisk pacjenckich oraz podane do społecznych konsultacji</p> <p><u>Uwagi analityków:</u> wytyczne nie wymieniają możliwości zastosowania syldosyny (data dopuszczenia przez EMA do obrotu na terenie UE to 2010 r., zaś wytyczne nie zostały zaktualizowane w zakresie antagonistów receptorów α1-adrenergicznych.</p>
<p>American Urological Association, 2010 r. (AUA 2010)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w łagodnym rozroście prostaty. Skierowane są do mężczyzn w wieku >45 lat z LUTS, bez historii sugerującej LUTS z przyczyn innych niż łagodny rozrost prostaty (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i>, BPH); LUTS mogą, ale nie muszą być związane z łagodnym rozrostem prostaty, przeszkoda podpecherzową (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>, BOO) lub histologicznym BPH.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <p>1. Postępowanie ogólne (ang. <i>basic management</i>) – kiedy wstępne badanie wykazuje obecność LUTS z lub bez obecności powiększenia prostaty, objawy nie są zbyt uciążliwe lub kiedy pacjent nie chce otrzymać leczenia, dalsza ocena nie jest rekomendowana. W przypadkach, kiedy objawy są uciążliwe, lekarz powinien przedyskutować z pacjentem możliwe leczenie, jego potencjalne korzyści oraz możliwe skutki uboczne.</p> <p>2. Postępowanie ukierunkowane (ang. <i>detailed management</i>) – w przypadkach kiedy pacjent ma utrzymujące się uciążliwe LUTS, powinien skonsultować się z urologiem. Kiedy rozważa się leczenie farmakologiczne, należy wziąć pod uwagę obecność pęcherza nadreaktywnego, wielkość prostaty i poziom PSA. Informacja o potencjalnych korzyściach, skutkach ubocznych i alternatywnym leczeniu LUTS wtórnych do BPH powinna być przekazana pacjentowi z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS, które są na tyle uciążliwe by rozważyć podjęcie terapii (rekomendacja* oparta na konsensusie).</p> <p>W przypadkach współistnienia przeszkody podpecherzowej i OAB pacjent powinien być leczony terapią skojarzoną antagonistami receptorów α1-adrenergicznych i inhibitorami receptorów muskarynowych. <u>Kiedy przeważają objawy BOO, lekami pierwszego wyboru są antagoniści receptorów α1-adrenergicznych dla LUTS z powodu BPH.</u> Antagoniści receptorów α1-adrenergicznych i inh bitory 5α-reduktazy, osobno lub w skojarzeniu, wykazują wyższą skuteczność w przypadkach rozrostu prostaty potwierdzonej oceną PSA, badaniem TRUS lub DRE.</p> <p>Wśród dostępnych opcji farmakologicznych wytyczne wymieniają m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antagonistów receptorów α1-adrenergicznych (alfuzosynę, doksazosynę, tamsulosynę, terazosynę i <u>syldosynę, przy czym podkreślono, że syldosyna została zarejestrowana na terenie Stanów Zjednoczonych, jednak w dniu przeprowadzenia przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono opublikowanych dowodów naukowych dotyczących jej stosowania u chorych z BPH</u>), Alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna są właściwą i skuteczną opcją leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS wtórnymi do BPH. Istnieją niewielkie różnice w profilu zdarzeń niepożądanych, jednakże wszystkie te substancje wydają się wykazywać podobną efektywność kliniczną (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie ekspertów). Rozsądnym wyborem są starsze, mniej kosztowne leki generyczne, które jednakże wymagają właściwego dawkowania i monitorowania ciśnienia krwi (opcja** oparta na konsensusie). Chorzy z planowaną operacją zaćmy powinni unikać rozpoczynania leczenia tymi lekami, u chorych nieplanujących operacji zaćmy odstawienie leków nie jest rekomendowane. ▪ Inh bitory 5α-reduktazy (dutasteryd, finasteryd) – mogą być wykorzystywane z zapobieganiu progresji LUTS wtórnych do BPH i redukowaniu ryzyka zatrzymania moczu i ewentualnej operacji chirurgicznej prostaty w przyszłości (rekomendacja* oparta na przeglądzie i konsensusie). Inhibitory 5α-reduktazy są odpowiednią i skuteczną alternatywą dla mężczyzn z LUTS wtórnymi do BPH, którzy mają objawy rozrostu prostaty (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie). <u>Wytyczne podkreślają, że finasteryd jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów α1-adrenergicznych w poprawie LUTS i nie jest właściwą opcją leczenia dla osób z LUTS, którzy nie mają powiększonej prostaty.</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapie skojarzone: antagoniści receptorów α1-adrenergicznych i inhibitory 5α-reduktazy są właściwą i skuteczną metodą leczenia chorych z LUTS związanych ze znaczącym rozrostem prostaty potwierdzonym badaniem, poziomem PSA i badaniem DRE (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie ekspertów). Wytyczne wymieniają możliwość łączenia antagonistów receptorów α1-adrenergicznych i inhibitorów receptorów muskarynowych. ▪ Leki antymuskarynowe – są właściwą i skuteczną metodą leczenia LUTS wtórnych do BPH u mężczyzn bez podwyższonej objętości moczu zalegającego po mkcji i kiedy LUTS są bardzo uciążliwe. ▪ Terapia uzupełniająca i alternatywne ▪ Terapie minimalnie inwazyjne. ▪ Postępowanie chirurgiczne. <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d., wszyscy autorzy wytycznych złożyli deklaracje konfliktu interesów</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><u>Uwagi analityków:</u> wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej sylodosyny.</p> <p><u>Rekomendacja*:</u> wytyczne używają tego terminu, gdy: 1) wyniki kliniczne opcji alternatywnych są wystarczające i dobrze znane, by podjąć decyzję i 2) znaczna, ale nie jednomyślna większość ekspertów zgadza się, która z interwencji jest preferowana</p> <p><u>Opcja**:</u> wytyczne używają tego terminu, gdy: 1) wyniki kliniczne interwencji nie są wystarczająco dobrze znane, by podjąć decyzję i 2) nie są znane preferencje pacjenta lub są one niejednoznaczne.</p>
<p>Canadian Urological Association, 2010 r. (CUA 2010)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w łagodnym przerście prostaty. Wybór odpowiedniego postępowania powinien zależeć od ciężkości objawów, stopnia ich uciążliwości dla pacjenta i preferencji pacjenta.</p> <p>W przypadku objawów łagodnych (IPSS<7 pkt.) zaleca się baczna obserwację i zalecenie pacjentowi modyfikacji stylu życia.</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmuje zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antagonistów receptorów α1-adrenergicznych, które są doskonałą opcją terapeutyczną i I-linią leczenia u chorych z uciążliwymi objawami, którzy wymagają leczenia (LE*: 1, GR: A). Wytyczne wymieniają alfuzosynę, doksazosynę, tamsulosynę, terazosynę. W wytycznych podkreślono, że substancje te różnią się nieco profilem bezpieczeństwa, jednak wykazują podobną efektywność kliniczną. Wybór pomiędzy tymi substancjami zależy od obecności chorób współistniejących, skutków ubocznych i tolerancji. Wytyczne podkreślają, że substancje te nie zapobiegają progresji choroby. ▪ Inhibitory 5α-reduktazy (dutasteryd i finasteryd) są właściwą opcją leczenia dla chorych z LUTS ze znaczącym rozrostem prostaty. Redukują one ryzyko zatrzymania moczu i ryzyko operacji chirurgicznej (LE*: 1, GR: A). ▪ Terapie skojarzone: antagoniści receptorów α1-adrenergicznych i inhibitory 5α-reduktazy – dla chorych z LUTS i rozrostem prostaty. Znacząco zmniejszają one nasilenie objawów i poprawiają przepływ moczu, mogą one opóźnić progresję choroby w porównaniu z monoterapią. ▪ Inhibitory receptora muskarynowego: dowody wskazują, że pacjenci z przeszkodą podpęcherzową z powodu BPH i współistniejącą nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego może być pomocna terapia skojarzona antagonistami receptorów α1-adrenergicznych i inhibitorami receptorów muskarynowych (LE*: 1, GR: A). ▪ Inhibitory fosfodiesterazy – nie są rekomendowane na moment wydania wytycznych w leczeniu LUTS spowodowanych BPH, ▪ Fitoterapie, ▪ Postępowanie operacyjne. <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy wytycznych zadeklarowali powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> b.d.</p> <p><u>Uwagi analityków:</u> wytyczne nie wymieniają sylodosyny.</p> <p><u>LE*</u> (ang. <i>level of evidence</i>): nie opisano</p> <p><u>GR**</u> (ang. <i>grade of recommendation</i>): nie opisano</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Na dzień zakończenia prac nie otrzymano możliwych do wykorzystania w niniejszym opracowaniu opinii ekspertów klinicznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- inhibitory receptorów α 1-adrenergicznych:
 - alfuzosyna we wskazaniu refundacyjnym: przerost gruczołu krokowego z poziomem odpłatności: ryczałt,
 - terazosyna we wskazaniu refundacyjnym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji i przerost gruczołu krokowego. Leki zawierające tę substancję czynną są dostępne z odpłatnością 30% lub odpłatnością ryczałtową,
 - doksazosyna we wskazaniu refundacyjnym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, przerost gruczołu krokowego oraz we wskazaniach pozarejestryjnych (*off-label*): przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia (wybrane produkty). Leki zawierające tę substancję czynną są dostępne z odpłatnością 30% lub odpłatnością ryczałtową,
 - tamsulosyna we wskazaniu refundacyjnym: przerost gruczołu krokowego z poziomem odpłatności: ryczałt,
- inhibitory 5 α -reduktazy:
 - finasteryd we wskazaniu refundacyjnym: przerost gruczołu krokowego z poziomem odpłatności: ryczałt.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 *Obwieszczenia MZ* tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.” Szczegółowe dane przedstawia tabela w załączniku nr 6.

Źródło: *Obwieszczenie MZ*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> ▪ tamsulozyna (komparator główny), ▪ doksazosyna (komparator alternatywny), ▪ brak zastosowania syldosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa 	<p>„Według wytycznych <i>EAU</i> z 2015 roku, <i>AUA</i> z 2010 roku i <i>NICE</i> z 2010 roku (...) w ramach leków blokujących receptory α1-adrenergiczne u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego poza syldosyną zalecane jest stosowanie następujących leków: alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna.</p> <p>W warunkach polskich spośród leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego (grupa limitowa 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne) refundowane ze środków publicznych są: alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna.</p> <p>Komparatory dla syldosyny mogą stanowić inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, stanowiące istniejącą praktykę w Polsce.</p> <p>Bazując na danych sprzedażowych NFZ (...) określono sprzedaż PDD poszczególnych substancji czynnych dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.</p> <p>Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi są tamsulosyna i doksazosyna, a ich udział pokrywa 95% całego rynku leków z grupy antagonistów receptora α1-adrenergicznego.</p> <p>Na podstawie powyższych danych można uznać za podstawowe komparatory dla syldosyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tamsulosynę, • doksazosynę. 	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Udział tamsulosyny jest dużo większy niż udział doksazosyny (58,26% vs 37,64%). Dodatkowo doksazosyna, poza leczeniem przerostu gruczołu krokowego, refundowana jest także we wskazaniach takich jak: samoistne nadciśnienie tętnicze; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia.</p> <p>Uwzględniając dodatkowo chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi EAU i AUA (...), jako główny komparator dla syldosyny można uznać tamsulosynę, podczas gdy doksazosyna może stanowić komparator alternatywny (dodatkowy).</p> <p>W analizie przyjęto również jako komparator brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo), określając bezpieczeństwo syldosyny."</p>	

Komentarz analityków Agencji

Na podstawie analizy wytycznych (rozdz. 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*) można stwierdzić, że dwiema głównymi grupami leków stosowanymi w leczeniu LUTS i BPH bez współistniejących chorób i dolegliwości są antagoniści receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych i inhibitory 5 α -reduktazy. Wytyczne EAU 2015 i CUA 2010 wprost rekomendują stosowanie antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych w pierwszej linii leczenia BPH. Wytyczne AUA 2010 podkreślają, że finasteryd jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych w poprawie LUTS. Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że odpowiednimi komparatorami dla syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych.

Wśród antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- alfuzosyna we wskazaniu refundacyjnym: przerost gruczołu krokowego z poziomem odpłatności: ryczałt,
- terazosyna we wskazaniu refundacyjnym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji i przerost gruczołu krokowego. Leki zawierające tę substancję czynną są dostępne z odpłatnością 30% lub odpłatnością ryczałtową,
- doksazosyna we wskazaniu refundacyjnym: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, przerost gruczołu krokowego oraz we wskazaniach pozarejestrowanych (off-label): przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; neurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia; nieneurogenna dysfunkcja pęcherza u dzieci do 18 roku życia (wybrane produkty). Leki zawierające tę substancję czynną są dostępne z odpłatnością 30% lub odpłatnością ryczałtową,
- tamsulosyna we wskazaniu refundacyjnym: przerost gruczołu krokowego z poziomem odpłatności: ryczałt.

Potencjalnymi komparatorami (zalecanymi wg wytycznych klinicznych oraz refundowanymi w Polsce) są zatem alfuzosyna, terazosyna, doksazosyna i tamsulozyna.

Zgodnie z danymi NFZ (komunikaty DGL) największy udział w refundacji wśród inhibitorów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych stosowanych w rozroście prostaty ma tamsulosyna i doksazosyna (ponad 95%). Alfuzosyna i terazosyna mają znacznie mniejszy udział w rynku. Można zatem uznać, że tamsulozyna i doksazosyna są głównymi komparatorami dla syldosyny.

Ocena spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku

W analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej wnioskodawcy, jako komparatory wskazano tamsulosynę oraz doksazosynę, podczas gdy w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono dodatkowo terazosynę oraz alfuzosynę (wszystkie te substancje czynne są finansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 76.0). Z uwagi na fakt, iż udział tamsulosyny oraz doksazosyny w rynku leków znajdujących się w grupie limitowej 76.0 stanowi ponad 95%, wybór tych komparatorów w ramach AKL oraz AE należy uznać za uzasadniony. Za prawidłowe podejście należy uznać także uwzględnienie w ramach BIA dwóch pozostałych substancji czynnych znajdujących się w grupie limitowej 76.0, co pozwoliło na dokonanie oszacowań wpływu na budżet z uwzględnieniem całego rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne, aktualnie refundowanych ze środków publicznych.

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

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania syldosyny (Urorec, Recordati) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) oraz brakiem stosowania syldosyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa)”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria kwalifikacji	Uwagi oceniającego
Populacja	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> Dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i>, BPH) Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> Badania przeprowadzone w populacji chorych z ostrym zatrzymaniem moczu 	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i wskazaniem zarejestrowanym wg ChPL Urorec
Interwencja	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> Syldosyna w dawce 8 mg lub 4 mg podawana raz na dobę 	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym; Zgodnie z ChPL Urorec zalecana dawka syldosyny to jedna kapsułka 8 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zalecana jest dawka początkowa 4 mg raz na dobę.
Komparatory	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> tamsulosyna 0,4 mg/d (główny komparator); doksazosyna 4-8 mg/d (komparator alternatywny); brak stosowania syldosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa. <p>W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie syldosyny w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z aktywnych komparatorów (tamsulosyna, doksazosyna) nie przeprowadzano oceny skuteczności i bezpieczeństwa syldosyny w porównaniu z drugim komparatorem na podstawie porównania pośredniego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wybór zasadny (komentarz Agencji odnośnie do wyboru komparatorów patrz rozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>), Dawkowanie wybranych komparatorów zgodnie z odpowiednimi ChPL
Punkty końcowe	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyn ku kwestionariusza <i>International Prostate Symptom Score</i>; odpowiedź na leczenie na podstawie <i>International Prostate Symptom Score</i>; zmiana wyn ku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy wypełniania pęcherza; zmiana wyn ku podskali <i>International Prostate Symptom Score</i> dotyczącej fazy opróżniania pęcherza; zmiana częstości oddawania moczu w nocy; zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego; ocena parametrów uroflowmetrycznych; zmiana wielkości prostaty; zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji; ocena funkcji seksualnych; jakość życia; zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów i są istotne z perspektywy pacjenta; Według wytycznych <i>AUA 2010</i> celem leczenia jest poprawa objawów ze strony dolnych dróg moczowych, opóźnienie progresji choroby i zapobieżenie komplikacji związanych z LUTS/BPH
Typ badań	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> Pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją 	Bez uwag.

Parametr	Kryteria kwalifikacji	Uwagi oceniającego
	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; ▪ badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne; ▪ opisy przypadków oraz opinie ekspertów; ▪ poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; ▪ badania porównujące jedynie różne dawki/sposoby podawania syldosyny; ▪ badania oceniające stosowanie syldosyny i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych; 	
Inne kryteria	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji). Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak publikacji pełnotekstowej. 	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Celem odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase (nie wskazano wykorzystanego interfejsu), *the Cochrane Library* i CRD oraz stronach internetowych innych agencji HTA: NICE, NCCHTA, SBU, CADTH i SMC. Zastosowane słowa kluczowe uwzględniały nazwę substancji czynnej (syldosyna) i nazwy handlowe oraz nazwę jednostki chorobowej (rozrost prostaty). Data wyszukiwania to 05.10.2015 r.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w dniu 09.02.2016 r. uwzględniające bazy Medline via Pubmed, Embase via Ovid i *The Cochrane Library*. Nie odnaleziono żadnych innych badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją opisane w publikacjach:

- *Chapple 2011*, porównujące zastosowanie syldosyny z tamsulosyną oraz z placebo,
- *Pande 2014*, porównujące zastosowanie syldosyny z tamsulosyną,
- *Marks 2009* (publikacja opisuje wyniki 2 badań), porównujące zastosowanie syldosyny z placebo.

Dodatkowo, do przeglądu włączono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania *Marks 2009* (publikacja *Marks 2009b*) oraz po zakończeniu badania *Chapple 2011* (publikacja *Osman 2015*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone tylko do analizy skuteczności i bezpieczeństwa			
<p><i>Chapple 2011</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Recordati Ireland Ltd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (11 krajów w Europie) - liczba ramion: 3 - randomizowane - podwójnie zaślepione - typ hipotezy: superiority w stosunku do placebo, noninferiority w stosunku do tamsulosyny - okres obserwacji: 12 tyg. (przed tym okresem przeprowadzono 14 dni okresu wymywania (ang. <i>wash-out</i>) i 4 tyg. nierandomizowanej fazy wstępnej z placebo) - interwencje: Grupa A: syldosyna 8 mg/dobę Grupa B: tamsulosyna: 0,4 mg/dobę Grupa C: placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS; zdefiniowanymi jako wyn k kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt.), przeszkodą podpęcherzową (BOO; zdefiniowaną jako Qmax 4-15 ml/s z objętością mikcji podczas badania ≥ 125 ml) oraz poziomem przestrzegania zaleceń 80-120% podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania, w której stosowano placebo. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 25\%$ podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania; ▪ objętość moczu zalegająca po mikcji ≥ 250 ml; ▪ niedrożność dopęcherzowa (ang. <i>intra-vesical obstruction</i>) z przyczyn innych niż BPH; ▪ wykonanie procedury z powodu BPH; ▪ aktywne zakażenie dróg moczowych lub stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia dróg moczowych; ▪ zapalenie gruczołu krokowego lub przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego; ▪ rak prostaty lub pęcherza; ▪ znaczna hipotonia ortostatyczna; ▪ stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy w ciągu 6 mies.; ▪ stosowanie α-blokerów lub fitoterapii w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 381 Grupa B: 384 Grupa C: 190</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa oceny objawów choroby w ramach podskal kwestionariusza IPSS dotyczących fazy wypełniania pęcherza (pytania 1, 3, 5 i 6) i fazy opróżniania pęcherza (pytania 2, 4, 7); ▪ jakość życia związana z objawami ze strony układu moczowego (pytanie 8 w kwestionariuszu IPSS); ▪ maksymalny przepływ cewkowy (Qmax); ▪ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (poprawa wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 25\%$ lub wzrost Qmax $\geq 30\%$); ▪ zdarzenia niepożądane.
<p><i>Pande 2014</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> M/s Cipla Limited, Mumbai</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednośrodkowe (Indie), - liczba ramion: 2 - randomizowane, - pojedynczo zaślepione, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: 12 tyg. - interwencje: 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni ambulatoryjni w wieku >50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, wcześniej nieleczeni; ▪ wynik kwestionariusza IPSS >7 pkt. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy ze strony dolnych dróg moczowych bez BPH; ▪ ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 mies.; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS, ▪ jakość życia; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza IPSS <8);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Grupa A: syldosyna 8 mg/dobę Grupa B: tamsulosyna: 0,4 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podwyższone stężenie PSA; ▪ poważne choroby współistniejące najważniejszych narządów (ang. <i>vital organs</i>); ▪ stosowanie leków mających działanie antycholinergiczne, androgenne lub estrogenne; ▪ stosowanie innych α-adrenolityków lub diuretyków; ▪ wcześniejszy zabieg chirurgiczny prostaty lub cewki moczowej; ▪ nadużywanie różnych substancji (ang. <i>substance abuse</i>). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 32 Grupa B: 29</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana wielkości prostaty oceniona w badaniu ultrasonograficznym; ▪ maksymalny przepływ cewkowy (Qmax); ▪ inne wyniki badania uroflowmetrycznego; ▪ ocena jakości życia pod postacią oceny funkcji seksualnych, ▪ zdarzenia niepożądane.
<u>Badania włączone tylko do analizy bezpieczeństwa</u>			
<p><i>Marks 2009</i> <u>(dwa wieloośrodkowe RCT)</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Watson Pharma, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: b.d. (USA), - liczba ramion: 2 - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - typ hipotezy: superiority* - okres obserwacji: 12 tyg. (przed tym okresem przeprowadzono 4 tyg. nierandomizowanej fazy wstępnej z placebo) - interwencje: Grupa A: syldosyna 8 mg/dobę Grupa B: placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; ▪ wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt; ▪ Qmax 4-15 ml/s i objętość moczu zalegająca po mikcji <250 ml. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie α-adrenolityków i inh bitorów 5α-reduktazy (stosowanie diuretyków, leków przeciwskurczowych i antymuskarynowych było dozwolone jedynie w przypadku przyjmowania stałych dawek w czasie badania), ▪ niedrożność podpęcherzowa z przyczyn innych niż BPH; ▪ kamica pęcherza moczowego; ▪ stan chorego wpływający na funkcje pęcherza moczowego (obecnie lub w przeszłości); ▪ zabieg chirurgiczny z powodu BPH lub zwężenia szyi pęcherza moczowego; ▪ aktywne zakażenie dróg moczowych lub nawracające zakażenie dróg moczowych w ciągu ostatnich 2 lat; ▪ zapalenie gruczołu krokowego w ciągu ostatnich 3 mies.; ▪ zatrzymanie moczu niezwiązane z BPH w ciągu ostatnich 3 mies.; ▪ nawracające zapalenie gruczołu krokowego (>3 razy w ciągu ostatniego roku); ▪ rak prostaty lub PSA>10 ng/ml; ▪ inwazyjny rak pęcherza moczowego; ▪ cewnikowanie pęcherza moczowego lub instrumentacja w ciągu ostatnich 30 dni; ▪ znaczna hipotonia ortostatyczna (obecnie lub w przeszłości). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 466 Grupa B: 457</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane.

*wg EPAR Urorec

Poniżej przedstawiono opis kwestionariusza IPSS

Kwestionariusz zawiera siedem pytań, w których odpowiedzi punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik w pytaniach 1-7 pozwala na wstępną ocenę nasilenia zaburzeń mikcji:

- 0-7 punktów – dolegliwości nieznaczne,
- 8-19 punktów – dolegliwości umiarkowanie nasilone,
- 20-35 punktów – znacznie nasilone dolegliwości.

Pytania 1, 3, 5 i 6 dotyczą objawów w fazie opróżniania pęcherza moczowego, pytania 2, 4 i 7 dotyczą objawów w fazie wypełniania, zaś 8. pytanie dotyczy oceny jakości życia.

Tabela 9. Kwestionariusz *International Prostate Symptom Score*

Nr pytania	Pytanie	Punktowa skala objawów
1	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu?	0 = nigdy 1 = rzadziej niż raz na 5 razy 2 = rzadziej niż co drugi raz 3 = co drugi raz 4 = częściej niż co drugi raz 5 = prawie zawsze
2	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać mocz ponownie w czasie krótszym niż 2 godziny po poprzedniej mikcji?	
3	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan przerywany strumień moczu?	
4	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	
5	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca oddawał Pan mocz słabym strumieniem?	
6	Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan się wysilać (przeć), by rozpocząć oddawanie moczu?	
7	Ile razy (zazwyczaj) w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać w ciągu nocy, by oddać mocz?	
8	Ocena jakości życia chorych: „Gdyby miał Pan resztę życia spędzić z takimi dolegliwościami jak w tej chwili, to jak określiłby Pan swoje samopoczucie?”	0 – doskonale 1 – zadowolony 2 – raczej zadowolony 3 – w połowie zadowolony 4 – raczej niezadowolony 5 – nieszczęśliwy 6 – nie do zniesienia.

Źródło: AKL, Kryst 2008

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali JADAD i wg wytycznych Agencji dotyczących klasyfikacji badań:

- badanie *Chapple 2011* otrzymało w skali JADAD 3/5 pkt. (utrata 2 pkt. wynikała z braku opisu metody zaślepienia i braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach). Według klasyfikacji Agencji jest to badanie podtypu IIA (badanie eksperymentalne z randomizacją).
- badanie *Pande 2014* otrzymało w skali JADAD 2/5 pkt. (utrata 3 pkt. wynikała z pojedynczego zaślepienia i braku podania przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach). Według klasyfikacji Agencji jest to badanie podtypu IIA.
- badanie *Marks 2009* otrzymało w skali JADAD 5/5 pkt. Według klasyfikacji Agencji jest to badanie podtypu IIA.

Analitycy Agencji zgadzają się z przedstawioną oceną jakości badań.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ze względu na różnice w kryteriach włączenia chorych do badań *Chapple 2011* i *Pande 2014* (w tym wynik kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt. vs wynik kwestionariusza IPSS > 7 pkt), a także ze względu na raportowanie różnych punktów końcowych, nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz dla porównania skuteczności leczenia sylodosyną i tamsulosyną.”
- „W badaniu *Chapple 2011* podano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS i odpowiedź na leczenie na podstawie Qmax. Do obliczenia liczb chorych przyjęto liczebność populacji ITT.”
- „Brak podanych odchyłeń standardowych dotyczących zmian wyniku kwestionariusza IPSS i podskal kwestionariusza IPSS dotyczących faz wypełniania i opróżniania pęcherza w poszczególnych grupach w badaniu *Chapple 2011* uniemożliwił analizę porównawczą. W analizie przedstawiono zatem wyniki dostępne w publikacji z badania.”
- „W badaniu *Pande 2014* podano mediany i przedziały międzykwartylowe wartości parametrów uroflowmetrycznych na początku i na końcu badania. Ze względu na brak wartości średniej i odchylenia standardowego nie była możliwa analiza porównawcza.”

Komentarz analityków Agencji do badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy:

- alokacja pacjentów do grup polegała na randomizacji i została przeprowadzona prawidłowo (tj. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w poszczególnych badaniach w zakresie ich charakterystyki),
- badania różniły się liczebnością: w badaniu *Chapple 2011* wzięło udział 955 osób, w badaniu *Pande 2014* – 53 osoby, w badaniu *Marks 2009* – 923 osoby,
- osoby włączane do badań różniły się w zakresie wyjściowej punktacji w skali IPSS – w badaniu *Chapple 2011* i *Marks 2009* włączano chorych z IPSS ≥ 13 pkt., zaś do badania *Pande 2014* – z IPSS > 7 pkt. Podobnie - średni wynik kwestionariusza IPSS w badaniu *Chapple 2011* w momencie włączenia wyniósł 19 pkt., zaś w badaniu *Marks 2009* – 21 pkt. (*Pande 2014* – b.d.),
- stopień utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach był różny (np. w badaniu *Pande 2014* utracono z obserwacji z ramienia SIL 18,7% osób, zaś z ramienia TAM – 6,9%), ale nie różnił się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami,
- w badaniu *Chapple 2014* i *Marks 2009* określono wymaganą liczebność prób pod kątem testowania hipotez badawczych, zaś w badaniu *Pande 2014* – nie określono liczebności.
- w badaniu *Pande 2014* przy ocenie punktu końcowego: ocena funkcji seksualnych (pierwszorzędowy punkt końcowy) wykorzystano 6. stopniową skalę, przy czym nie przedstawiono opisu tej skali.

Wiarygodność wewnętrzna:

- dwa badania (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) były podwójnie zaślepienie, zaś jedno - *Pande 2014* tylko pojedynczo zaślepienie,
- niejasne jest, czemu w badaniu *Chapple 2011* wykluczano osoby, które wykazały poprawę wyniku kwestionariusza IPSS $\geq 25\%$ podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania. Zgodnie z *EPAR Urorec* w analizie *post-hoc* (nieprzedstawionej przez wnioskodawcę) wykazano, że w przypadku włączenia do analizy także pacjentów wykazujących poprawę w fazie nierandomizowanej, nie ulega zmianie wniosek o przewadze SIL nad PLC (*superiority*) i o byciu niegorszym SIL względem TAM (*non-inferiority*),

- w badaniu *Chapple 2011* w testowaniu hipotezy *non-inferiority* określono *non-inferiority margin* jako średnią zmianę wyniku kwestionariusza IPSS o -1,5 pkt. względem wartości wyjściowej. Zgodnie z *EPAR Urorec* wybór takiego marginesu nie został wystarczająco uzasadniony statystycznie i klinicznie,
- w badaniach opisano liczebności grup oraz przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, przy czym w badaniu *Chapple 2011* i *Pande 2014* nie podano przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach,
- w badaniu *Pande 2014* określono jako pierwszorzędowy punkt końcowy jakość życia mierzoną w 7-pkt. skali oraz ocenę funkcji seksualnych mierzoną w kwestionariuszu składającym się z 6 pytań, jednakże nie przedstawiono tych kwestionariuszy dodatkowo dla punktu końcowego „jakość życia” nie przedstawiono żadnych wyników ani wniosków,
- włączone do głównej części analizy klinicznej wnioskodawcy badania charakteryzowały się krótkim, 12 tyg. okresem *follow-up*, w którym porównywano SIL z komparatorem. Dostępne są także wyniki badań przedłużonych o 9 mies., typu *open-label*, jednak oceniano w nich głównie bezpieczeństwo.

Wiarygodność zewnętrzna (możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany):

- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL,
- w badaniu *Chapple 2011* randomizacji poddano jedynie osoby z wysokim poziomem przestrzegania zaleceń (80-120%) podczas nierandomizowanej fazy wstępnej badania, w której stosowano placebo, co w opinii analityków Agencji prawdopodobnie rzutować będzie na mniejszy efekt kliniczny możliwy do uzyskania w warunkach rzeczywistych. Podobny wniosek odnaleziono w dokumencie *EPAR Urorec*.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W toku weryfikacji danych przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie klinicznej analitycy Agencji nie odnaleźli błędów obliczeniowych.

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W przypadku możliwości obliczenia zmiany od wartości początkowych parametrów ocenianych w badaniach wraz z odchyleniami standardowymi, w analizie przedstawiono dane w tej postaci. W przypadku braku danych przedstawiano wartości końcowe”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w analizie skuteczności nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników (metaanalizy) z uwagi na różnice w kryteriach włączenia chorych do badań *Chapple 2011* i *Pande 2014* (w tym wynik kwestionariusza IPSS \geq 13 pkt. vs wynik kwestionariusza IPSS $>$ 7 pkt.), różnice w definicji raportowanych w badaniach *Pande 2014* i *Chapple 2011* punktów końcowych oraz z uwagi na fakt, że w badaniach tych przedstawiono wyniki dla różnych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa tam, gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa.
- W analizach wnioskodawcy oraz we włączonych badaniach nie wskazano, jaką zmianę w punktacji kwestionariusza IPSS można uznać za istotną klinicznie dla pacjenta (tj. odczuwalną przez pacjenta). Zgodnie z *EPAR Urorec* klinicznie istotna różnica w punktacji kwestionariusza IPSS wynosi ok. -2 pkt. względem wartości wyjściowej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na fakt, że tylko 2 z 4 włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badań przedstawiały wyniki porównania interwencji wnioskowanej (sylodosyny) z aktywnym komparatorem (tamsulosyną), wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono na podstawie wyników badania *Chapple 2011* i *Pande 2014*. Wyniki 2 badań opisanych w publikacji *Marks 2009* zaprezentowano w kontekście wyników analizy bezpieczeństwa w rozdz. 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa*.

Zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score (IPSS)* – pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *Chapple 2011* i *Pande 2014*

W badaniu *Chapple 2011* w populacji ITT w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł średnio 7,0 pkt. w ramieniu SIL i 6,7 pkt. w ramieniu TAM). Zanotowana skorygowana różnica średnich pomiędzy ramionami w populacji ITT wyniosła: -0,3 pkt. [95%CI: -1,0; 0,4]. W populacji PP spadek wyniósł średnio 7,0 pkt. w ramieniu SIL i 6,7 pkt. w ramieniu TAM. Zanotowana skorygowana różnica średnich pomiędzy ramionami w populacji PP wyniosła -0,4 pkt. [95%CI: -1,1; 0,4]. W badaniu wykazano nie gorszą skuteczność SIL względem TAM (hipoteza *non-inferiority*).

Podobnie w badaniu *Pande 2014* odnotowano średnie zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł średnio 11,7 pkt. w ramieniu SIL i 11,0 pkt. w ramieniu TAM). Zanotowana różnica średnich (MD) wyniosła -0,70 pkt. (różnica nieistotna statystycznie), w opinii autorów publikacji *Pande 2014* uzyskane wyniki w grupach były porównywalne.

Spadek punktacji w kwestionariuszu IPSS świadczy o tym, że w obu badaniach, w obu ramionach tych badań nastąpiło zmniejszenie dolegliwości spowodowanych przez BPH, przy czym nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników. Według dokumentu *EPAR Urorec* klinicznie istotna różnica w punktacji kwestionariusza IPSS wynosi ok. -2 pkt. względem wartości wyjściowej, zatem uzyskane wartości w badaniach włączonych do AKL świadczą o istotnej klinicznie poprawie objawów BPH.

Ocena funkcji seksualnych – pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Pande 2014*

W badaniu *Pande 2014* w ramieniu SIL odnotowano istotne statystycznie ($p=0,039$) pogorszenie funkcji seksualnych (ocenianych w 6-stopniowej skali, przy czym w publikacji nie przedstawiono opisu wykorzystanej skali) w porównaniu z ramieniem TAM w 12 tyg. obserwacji. Odnotowane pogorszenie funkcji seksualnych wynikało ze zmiany o 1,5 pkt. oceny w ww. skali w ramieniu SIL (w ramieniu TAM nie odnotowano żadnej zmiany). Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Tabela 10. Ocena funkcji seksualnych w badaniu *Pande 2014*

Okres obserwacji	SIL (n=26)	TAM (n=27)	p
Na początku badania	0 (0-0)	0 (0-0)	0,488
Na koniec badania	1,5 (0-4,0)*	0 (0-0)	0,039

*przedstawiony wynik *in plus* sugeruje, że zwiększenie punktacji w ocenianej skali wiąże się z pogorszeniem oceny funkcji seksualnych

Drużorzędowe punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach odnotowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS o $\geq 25\%$, od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (odpowiedź zanotowano u 66,8% w ramieniu SIL i 65,4% w ramieniu TAM, różnica nie była istotna statystycznie). Obliczony przez wnioskodawcę współczynnik ryzyka względnego (RR) wyniósł 1,02 [95%CI: 0,92; 1,13].

W badaniu *Pande 2014* także w obu grupach odnotowano odpowiedź na leczenie, definiowaną jako końcowy wynik kwestionariusza IPSS <8 pkt. w 12 tyg. (odpowiedź zanotowano u 15/26 osób w ramieniu SIL i 15/27 osób w ramieniu TAM, różnica nie była istotna statystycznie). Obliczony przez wnioskodawcę współczynnik ryzyka względnego (RR) wyniósł 1,04 [95%CI: 0,65; 1,66].

Zmiana wyniku podskali IPSS dotyczącej fazy wypełniania pęcherza

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS (w pytaniach 2, 4 i 7) dotyczących fazy wypełniania pęcherza moczowego, od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł 2,5 pkt. w ramieniu SIL i 2,4 pkt. w ramieniu TAM, zanotowana różnica nie była istotna statystycznie).

Spadek punktacji w pytaniach 2, 4 i 7 kwestionariusza IPSS świadczy o tym, że w obu ramionach nastąpiło zmniejszenie dolegliwości dotyczących fazy wypełniania pęcherza moczowego spowodowanych przez BPH, przy czym nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Zmiana wyniku podskali IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS (w pytaniach 1, 3, 5 i 7) dotyczących fazy opróżniania pęcherza, od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł 4,5 pkt. w ramieniu SIL i 4,2 pkt. w ramieniu TAM, zanotowana różnica nie była istotna statystycznie).

Spadek punktacji w pytaniach 1, 3, 5 i 7 kwestionariusza IPSS świadczy o tym, że w obu ramionach nastąpiło zmniejszenie dolegliwości dotyczących fazy opróżniania pęcherza moczowego spowodowanych przez BPH, przy czym nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Zmiana częstości oddawania moczu w nocy

W badaniu *Chapple 2011*, w subpopulacji 764 pacjentów z nykturią w momencie włączenia do badania (zdefiniowaną jako oddawanie moczu przynajmniej dwukrotnie w nocy), odnotowano zmniejszenie częstości oddawania moczu w nocy w 12 tyg. obserwacji w porównaniu z wartością początkową w obu ramionach badania. Odnotowana zmiana dotyczyła obniżenia punktacji w pytaniu 7. kwestionariusza IPSS w ramieniu SIL o 0,9 pkt. i o 0,8 pkt. w ramieniu TAM (różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, $p=0,314$). Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax)

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach odnotowano zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego. Skorygowana średnia zmiana (ang. *adjusted mean change*) od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. wyniosła +3,77 ml/s w ramieniu SIL i +3,53 ml/s w ramieniu TAM i nie była istotna statystycznie. Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach pacjenci podobnie odpowiadali na zastosowane leczenie (zdefiniowane jako zwiększenie Qmax $\geq 30\%$ od momentu włączenia do badania) – w ramieniu SIL odpowiedź zanotowano u 46,6% osób, zaś w ramieniu TAM – u 46,5% w 12 tyg. obserwacji. Różnica nie była istotna statystycznie. Obliczony przez wnioskodawcę współczynnik ryzyka względnego (RR) wyniósł 1,004 [95%CI: 0,86; 1,17].

Ocena parametrów uroflowmetrycznych

W badaniu *Pande 2014* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną SIL a TAM od momentu włączenia do badania do momentu zakończenia obserwacji w 12 tyg.), w zakresie parametrów uroflowmetrycznych takich jak maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, objętość mikcji, czas mikcji, czas przepływu i maksymalny czas przepływu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli 25 na str. 61 AKL.

Zmiana wielkości prostaty

W badaniu *Pande 2014* w obu grupach odnotowano zmianę wielkości prostaty w badaniu USG od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. W ramieniu SIL odnotowano zmniejszenie średniej wielkości prostaty z 42,0 ml (SD=19,96 ml) do 38,4 ml (SD=19,14 ml), zaś w ramieniu TAM odnotowano wzrost wielkości prostaty z objętości 35,6 ml (SD=9,56 ml) do 36,6 ml (SD=15,52 ml). Obliczona przez wnioskodawcę

różnica średnich wyniosła 4,60 ml i nie była istotna statystycznie. Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji

W badaniu *Pande 2014* w obu grupach odnotowano zmianę objętości moczu zalegającego od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. W ramieniu SIL odnotowano zwiększenie średniej objętości moczu zalegającego z 49,2 ml (SD=50,38ml) do 79,6 ml (SD=98,60 ml), zaś w ramieniu TAM odnotowano zmniejszenie objętości moczu zalegającego z 58,9 ml (SD=65,64 ml) do 47,4 ml (SD=74,40 ml). Obliczona przez wnioskodawcę różnica średnich wyniosła 41,90 ml i nie była istotna statystycznie. Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników

Jakość życia

W badaniu *Chapple 2011* w obu badanych grupach odnotowano nieistotną statystycznie poprawę jakości życia (oceniającą w pytaniu 8. kwestionariusza IPSS), wyrażoną spadkiem punktacji w odpowiedziach na to pytanie. Spadek punktacji wyniósł 1,1 pkt. w obu ramionach badania.

W 12 tyg. badania odsetek pacjentów negatywnie oceniających jakość życia został zredukowany z 66,9% do 34,0% w ramieniu SIL i z 64,1% do 29,0% w ramieniu TAM. Nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Obliczony przez wnioskodawcę współczynnik ryzyka względnego (RR) pomiędzy SIL i TAM w 12 tyg. obserwacji dla:

- pozytywnej oceny jakości życia wyniósł 0,98 [95%CI: 0,84; 1,15],
- neutralnej oceny jakości życia wyniósł 0,84 [95%CI: 0,65; 1,08],
- negatywnej oceny jakości życia wyniósł 1,17 [95%CI: 0,95; 1,45].

Tabela 11. Ocena jakości życia w badaniu *Chapple 2011*

Ocena jakości życia	Okres obserwacji	SIL, n=371 (%)	TAM, n=376 (%)	p
Pozytywna (0-2 pkt. w pyt. 8)	Na początku badania	n=29 (7,8%)	n=32 (8,5%)	ns*, b.d.
	Na koniec badania	n=163 (44,0%)	n=168 (44,7%)	ns*, b.d.
Neutralna (3 pkt. w pyt. 8)	Na początku badania	n=94 (25,3%)	n=103 (27,4%)	ns*, b.d.
	Na koniec badania	n=82 (22,1%)	n=99 (26,3%)	ns*, b.d.
Negatywna (4-6 pkt. w pyt. 8)	Na początku badania	n=248 (66,9%)	n=241 (64,1%)	ns*, b.d.
	Na koniec badania	n=126 (34,0%)	n=109 (29,0%)	ns*, b.d.

*ns – nieistotne statystycznie, brak podanej wartości liczbowej w publikacji źródłowej

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM (badania *Chapple 2011* i *Pande 2014*) oraz dla porównania SIL z PLC (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) po 12 tyg. *follow-up*.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Pande 2014*) wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=0,06) – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane łącznie - metaanaliza

Badanie	SIL, n/N (%)	TAM, n/N (%)	RR [95% CI]	p
<i>Chapple 2011</i>	133/381 (34,91%)	111/384 (28,91%)	1,21 [0,99; 1,48]	0,06
<i>Pande 2014</i>	12/26 (46,15%)	10/27 (37,04%)		

Wyniki badania *Chapple 2011* wskazują, że:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=0,25) – patrz tabela poniżej. Dodatkowo w badaniu *Chapple 2011* wskazano, że brak wytrysku (ang. failure of ejaculation) powodujący przerwanie leczenia występował nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL (1,31%) niż w ramieniu TAM (0,26%) (RR=5,04 [95%CI: 0,59; 42,93], p=0,14), dane nieujęte w tabeli.
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14] p=0,57) – patrz tabela poniżej.

Ponadto w badaniu *Chapple 2014* wskazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 9/55 osób biorących udział w badaniu (nie podano informacji o przynależności chorych do poszczególnych grup). W powyższym badaniu odnotowano także zgony 2 pacjentów, uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem. W raportowanych zdarzeniach nie podano informacji o przynależności chorych do poszczególnych grup.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane dla porównania SIL i TAM raportowane w badaniu *Chapple 2011*

Rodzaj raportowanych zdarzeń	SIL, n/N (%)	TAM, n/N (%)	RR [95% CI]	p
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	8/381 (2,10%)	4/384 (1,04%)	2,02 [0,61; 6,64]	0,25
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	2/381 (0,52%)	1/384 (0,26%)	2,02 [0,18; 22,14]	0,57

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Pande 2014*) wykazała, że wytrysk wsteczny występował istotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=6,83 [95%CI: 3,37; 13,85] p<0,00001) – patrz tabela poniżej. Ponadto w badaniu *Chapple 2014* wskazano, że ból głowy występował nieistotnie statystycznie rzadziej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=0,53 [95%CI: 0,26; 1,08], p=0,08). W badaniu *Pande 2014* wykazano, że zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w ramieniu SIL niż w ramieniu TAM (RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=0,20).

Tabela 14. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania SIL i TAM raportowane w badaniach *Chapple 2011* i *Pande 2014*

Rodzaj raportowanych zdarzeń	Badanie	SIL, n/N (%)	TAM, n/N (%)	RR [95% CI]	p
Wytrysk wsteczny	<i>Chapple 2011</i>	54/381 (14,17%)	8/384 (2,08%)	6,83 [3,37; 13,85]	<0,00001
	<i>Pande 2014</i>	3/26 (11,54%)	0/27 (0,00%)		
Ból głowy	<i>Chapple 2011</i>	11/381 (2,89%)	21/384 (5,47%)	0,53 [0,26; 1,08]	0,08
Zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne	<i>Pande 2014</i>	0/26 (0,00%)	3/27 (11,11%)	0,15 [0,01; 2,73]	0,20

Dodatkowo, w badaniu *Chapple 2011* badano wpływ zastosowanego leczenia na zmianę ciśnienia tętniczego krwi i częstość akcji serca i wskazano, że:

- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego obniżenia ciśnienia skurczowego krwi (o 1,8 mm Hg) niż w ramieniu TAM (o 2,2 mm Hg). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,4 [95%CI: -0,8; 1,7], $p=0,536$;
- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego obniżenia ciśnienia rozkurczowego krwi (o 1,0 mm Hg) niż w ramieniu TAM (o 1,6 mm Hg). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,7 [95%CI: -0,2; 1,5], $p=0,132$;
- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego przyspieszenia akcji serca w stosunku do wartości początkowej (o 0,8) niż w ramieniu TAM (o 1,3). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,5 [95%CI: -1,5; 0,5], $p=0,340$.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z PLC

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=1,48 [95%CI: 1,30-1,69], $p<0,00001$) – patrz tabela poniżej.

W badaniu *Chapple 2011* odnotowano zgony 2 pacjentów, uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem, przy czym nie podano informacji o przynależności chorych do poszczególnych grup.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane łącznie dla porównania SIL i PLC - metaanaliza

Badanie	SIL, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95% CI]	p
<i>Chapple 2011</i>	133/381(34,91%)	46/190 (24,21%)	1,48 [1,30; 1,69]	<0,00001
<i>Pande 2014</i>	257/466 (55,15%)	168/457 (36,76%)		

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) wykazała, że zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,69], $p=0,04$) – patrz tabela poniżej. Dodatkowo w badaniu *Chapple 2011* wskazano, że brak wytrysku (ang. failure of ejaculation) powodujący przerwanie leczenia występował nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL (1,31%) niż w ramieniu PLC (0,00%) (RR=5,50 [95%CI: 0,31; 98,95], $p=0,25$), dane nieujęte w tabeli.

Wyniki badania *Marks 2009* wskazują, że ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=0,84 [95%CI: 0,28-2,48], $p=0,75$) – patrz tabela poniżej.

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=2,69 [95%CI: 0,30; 24,29], $p=0,38$) – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dla porównania SIL i PLC

Rodzaj raportowanych zdarzeń	Badanie	SIL, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95% CI]	p
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	<i>Chapple 2011</i>	8/381 (2,10%)	3/190 (1,58%)	2,48 [1,35; 4,69]	0,004
	<i>Marks 2009</i>	30/466 (6,44%)	10/457 (2,19%)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	<i>Marks 2009</i>	6/466 (1,29%)	7/457 (1,53%)	0,84 [0,28; 2,48]	0,75
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<i>Chapple 2011</i>	2/381 (0,52%)	0/190 (0,00%)	2,69 [0,30; 24,29]	0,38
	<i>Marks 2009</i>	1/466 (0,21%)	0/457 (0,00%)		

Metaanaliza 2 badań (*Chapple 2011* i *Marks 2009*) wykazała, że:

- wytrysk wsteczny występował istotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55] $p<0,00001$) – patrz tabela poniżej,
- ból głowy występował nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=11,13 [95%CI: 0,59; 2,17], $p=0,70$) – patrz tabela poniżej.

Ponadto w badaniu *Marks 2009* wskazano, że zawroty głowy i przekrwienie błony śluzowej nosa występowały istotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (odpowiednio RR=2,94 [95%CI: 1,08; 8,03], p=0,04 i RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30], p=0,03) – patrz tabela poniżej. W badaniu *Marks 2009* raportowano także, że niedociśnienie ortostatyczne, biegunka i zapalenie nosogardzieli występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla porównania SIL i PLC

Rodzaj raportowanych zdarzeń	Badanie	SIL, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95% CI]	p
Wytrysk wsteczny	<i>Chapple 2011</i>	54/381 (14,17%)	2/190 (1,05%)	24,70 [11,18; 54,55]	<0,00001
	<i>Marks 2009</i>	131/466 (28,11%)	4/457 (0,88%)		
Ból głowy	<i>Chapple 2011</i>	11/381 (2,89%)	9/190 (4,74%)	1,13 [0,59; 2,17]	0,70
	<i>Marks 2009</i>	11/466 (2,36%)	4/457 (0,88%)		
Zawroty głowy	<i>Marks 2009</i>	15/466 (3,22%)	5/457 (1,09%)	2,94 [1,08; 8,03]	0,04
Niedociśnienie ortostatyczne	<i>Marks 2009</i>	12/466 (2,58%)	7/457 (1,53%)	1,68 [0,67; 4,23]	0,27
Biegunka	<i>Marks 2009</i>	12/466 (2,58%)	6/457 (1,31%)	1,96 [0,74; 5,18]	0,17
Zapalenie nosogardzieli	<i>Marks 2009</i>	11/466 (2,36%)	10/457 (2,19%)	1,08 [0,46; 2,52]	0,86
Przekrwienie błony śluzowej nosa	<i>Marks 2009</i>	10/466 (2,15%)	1/457 (0,22%)	9,81 [1,26; 76,30]	0,03

Dodatkowo, w badaniu *Chapple 2014* badano wpływ zastosowanego leczenia na zmianę ciśnienia tętniczego krwi i częstość akcji serca i wykazano, że:

- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie większego spadku ciśnienia skurczowego krwi (o 1,8 mm Hg) niż w ramieniu PLC (o 0,4 mm Hg). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -1,4 [95%CI: -3,0; 0,1], p=0,075;
- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie większego spadku ciśnienia rozkurczowego krwi (o 1,0 mm Hg) niż w ramieniu PLC (o 0,6 mm Hg). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,3 [95%CI: -1,4; 0,7], p=0,515;
- w ramieniu SIL dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego podwyższenia częstości akcji serca w stosunku do wartości początkowej (o 0,8) niż w ramieniu PLC (o 1,1). Zanotowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,3 [95%CI: -1,6; 1,0], p=0,643.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań

Wnioskodawca przedstawił dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z 9-miesięcznej fazy *open-label* badania *Marks 2009* (publikacja *Marks 2009b*) oraz badania *Chapple 2011* (publikacja *Osman 2015*).

Marks 2009

Do fazy *open-label* badania *Marks 2009b* włączono 661 osób (badanie ukończyło 435 osób).

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 431 chorych (65,2%). Łącznie raportowano 924 zdarzenia niepożądane. 263 zdarzenia występujące u 188 chorych (28,4%) zostały uznane za mające związek z leczeniem. Odsetki chorych ze zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim wynosiły odpowiednio: 50,7%, 29,0% i 5,4%. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29 chorych (4,4%). Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Zgon wystąpił u 2 chorych.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: wytrysk wsteczny (20,9%), biegunka (4,1%) i zapalenie nosogardzieli (3,6%). Odsetek chorych z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był wyższy wśród chorych rozpoczynających leczenie syldosyną (71,5%) niż u chorych kontynuujących leczenie (58,3%). Wytrysk wsteczny również obserwowano częściej wśród chorych rozpoczynających leczenie syldosyną (31,1%) niż u chorych kontynuujących leczenie (9,6%). Ponadto odsetki chorych, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wytrysku wstecznego były większe wśród chorych

rozpoczynających leczenie syldosyną niż u chorych kontynuujących leczenie (odpowiednio: 16,1% vs 9,6% oraz 7,5% vs 1,9%). Nie obserwowano zaburzeń serca związanych z leczeniem.

Osman 2015

Do badania *Osman 2015* włączono łącznie 500 chorych, spośród których 197 było wcześniej randomizowanych do grupy syldosyny w badaniu *Chapple 2011*, 204 – do grupy tamsulosyny, a 99 – do grupy placebo.

Wszystkim chorym podawano syldosynę w dawce 8 mg/d. Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 miesięcy. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 167 chorych (33,4%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był wytrysk wsteczny (u 9,0% chorych) i objawy grypopodobne (u 2,8% chorych). Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi obserwowano u 0,8% chorych. W badaniu nie raportowano niedociśnienia ortostatycznego.

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

Zgon z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego wystąpił u 1 chorego.

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

W badaniu obserwowano znaczne zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS u chorych, którzy dopiero rozpoczęli leczenie syldosyną (chorzy randomizowani do grupy placebo w randomizowanej fazie badania; średnia: -2,7, SD: 3,8). U chorych randomizowanych pierwotnie do grup syldosyny i tamsulosyny zmiana wyniku kwestionariusza IPSS była mniejsza (odpowiednio: -0,82, SD: 4,2 oraz -0,83, SD: 3,8). Poprawa wyniku kwestionariusza IPSS utrzymała się do końca okresu obserwacji.

Obserwowano także poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza IPSS (największa poprawa u chorych, którzy wcześniej otrzymywali placebo).

Nie obserwowano istotnych zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Brak.

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Najczęściej występujące działania niepożądane) wg *ChPL Urorec*:

- występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) to zaburzenia wytrysku, w tym wytrysk wsteczny anejakulacja,
- występujące często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, przekrwienie błony śluzowej nosa i biegunka.

Wnioskodawca przedstawił informację o odnalezieniu ostrzeżenia / komunikatu bezpieczeństwa, jaki ukazał się na stronie URPL (w ramach analizy wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych komunikatów na stronach EMA lub FDA, przy czym nie podano daty wyszukiwania). Przedstawiony w AKL komunikat dotyczący związku syldosyny ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki, co zostało uwzględnione w *ChPL Urorec*.

Dnia 09.02.2016 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwania ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa na analogicznych stronach internetowych i nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy dokonano porównania skuteczności klinicznej syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z tamsulosyną, zaś w ramach analizy bezpieczeństwa – dodatkowo z placebo. Wyniki analizy skuteczności wskazują, że terapia syldosyną charakteryzuje się porównywalną skutecznością w zakresie parametrów podlegających ocenie we włączonych badaniach. Jedynie w badaniu *Pande 2014* w ramieniu SIL odnotowano istotnie statystycznie ($p=0,039$) pogorszenie funkcji seksualnych (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ramieniu syldosyny w porównaniu z tamsulosyną.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że w przypadku większości parametrów podlegających ocenie w badaniu dla porównania syldosyny z tamsulosyną częściej w grupie syldosyny występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, brak wytrysku (ang. *failure of ejaculation*) powodujący przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż tamsulosyny występował wytrysk wsteczny.

Rzadziej w ramieniu syldosyny niż tamsulosyny występowały natomiast bóle głowy, zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne. Dodatkowo, w ramieniu syldosyny dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi niż w ramieniu tamsulosyny oraz nieistotnie statystycznie mniejszego przyspieszenia akcji serca w stosunku do wartości początkowej.

W opinii analityków Agencji, oceniana interwencja (syldosyna) przy porównywalnej do tamsulosyny skuteczności klinicznej charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do poszczególnych (wyżej opisanych) zdarzeń niepożądanych, w tym do częstości występowania wytrysku wstecznego (jest to jednak znane działanie niepożądane syldosyny, opisane w ChPL Urorec). Należy jednak zauważyć, że syldosyna rzadziej wywołuje niedociśnienie ortostatyczne oraz rzadziej wykazuje wpływ na układ sercowo-naczyniowy (ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca) niż tamsulosyna. W ChPL Urorec również podkreślono, że syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w układzie krążenia, co, w opinii analityków Agencji, może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych.

Autorzy odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych również podnoszą fakt porównywalności skuteczności klinicznej syldosyny i tamsulosyny (*Cui 2012, Novara 2013, Wu 2013*) oraz zwracają uwagę na zwiększoną częstość występowania zaburzeń wytrysku w grupie syldosyny niż w grupie tamsulosyny (*Cui 2012, Gacci 2014, Novara 2013, Wu 2013*).

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z analizy klinicznej wnioskodawcy. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań wtórnych, które powinny zostać włączone do analizy klinicznej.

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

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena kosztów stosowania syldosyny (Urorec) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) u dorosłych mężczyzn, w porównaniu z tamsulosyną i doksazosyną (...)”.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji-kosztów (ang. *cost minimization analysis*).

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy porównywano syldosynę z produktami leczniczymi zawierającymi tamsulosynę oraz doksazosynę, których sprzedaż, stanowi ponad 95% aktualnie refundowanych leków z grupy limitowej 76.0 *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory alfa-adrenergiczne* (dane z komunikatów DGL za okres lipiec 2014 r. – czerwiec 2015 r.).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w:

- perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- perspektywie wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

- 12 miesięcy

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu *Microsoft Excel*.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldosyną a tamsulosyną, a także, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy blokerów receptora alfa-adrenergicznego, o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldosyną a doksazosyną w leczeniu chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku.

Inne założenia

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, udział poszczególnych opakowań produktu leczniczego Urorec (4 mg i 8 mg) przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (78% opakowanie Urorec 8 mg oraz 22% opakowanie Urorec 4 mg). Założenia te przyjęto na podstawie danych sprzedażowych

wnioskodawcy z okresu 12 miesięcy. W analizie wrażliwości testowano udział w sprzedaży opakowań produktu leczniczego Urorec 4 mg, tj. 18% i 26%.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- "Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę sylodosyny, tamsulosyny lub doksazosyny w analizowanej populacji chorych";
- „Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy sylodosyną, tamsulosyną i doksazosyną oraz ocena wyłącznie kosztów terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów”;
- „Ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie średnich kosztów za PDD poszczególnych substancji czynnych. Zastosowane podejście jest jednak uzasadnione ze względu na stosowanie przez chorych różnych dawek substancji czynnych (w zależności od reakcji pacjenta na leczenie), a także umożliwia bardziej przejrzyste porównanie kosztów stosowanych terapii. Zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych sylodosyny, tamsulosyny i doksazosyny zalecane jest stosowanie jednej tabletki leku dziennie”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii sylodosyną są niższe niż koszty terapii zarówno doksazosyną jak i tamsulosyną. W zależności od wariantu (bez RSS /z RSS) i komparatora, z którym porównamy sylodosyną, oszczędności dla NFZ wahają się od [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii sylodosyną są wyższe niż koszty terapii zarówno doksazosyną jak i tamsulosyną. W zależności od wariantu (bez RSS /z RSS) i komparatora, z którym porównamy sylodosyną, dodatkowy koszt waha się od [redacted].

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej

Substancja czynna	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Sylodosyna	[redacted]	-	[redacted]	-
Doksazosyna	251,38	[redacted]	251,38	[redacted]
Tamsulosyna	268,83	[redacted]	268,83	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Sylodosyna	[redacted]	-	[redacted]	-
Doksazosyna	325,14	[redacted]	325,14	[redacted]
Tamsulosyna	342,50	[redacted]	342,50	[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości sylodosyny nad substancjami czynnymi, tj. doksazosyną i tamsulosyną, obecnie refundowanymi, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Urorec, sylodosyna) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających doksazosynę lub tamsulosynę), jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy

przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Urorec, syldosyna) jak i dla technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających doksazosynę lub tamsulosynę), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame (patrz poniższy opis).

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy wspólnej, wynosi:

- w wariantcie bez RSS, dla produktu leczniczego Urorec 8 mg: 19,95 zł (w porównaniu do tamsulosyny) oraz 18,69 zł (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie z RSS, dla produktu leczniczego Urorec 8 mg: ██████████ (w porównaniu do tamsulosyny) oraz ██████████ (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie bez RSS, dla produktu leczniczego Urorec 4 mg: 21,71 zł (w porównaniu do tamsulosyny) oraz 20,46 zł (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie z RSS, dla produktu leczniczego Urorec 4 mg: ██████████ (w porównaniu do tamsulosyny) oraz ██████████ (w porównaniu do doksazosyny).

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań ceny progowej z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, ponieważ ze względu na wnioskowane włączenie syldosyny do już istniejącej grupy limitowej (tj. *76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory alfa-adrenergiczne*), niezależnie od przyjętej ceny zbytu netto syldosyny, dopłata NFZ nie może być wyższa niż 70% limitu finansowania, a zatem zwiększenie ceny zbytu netto syldosyny nie spowoduje wzrostu dopłaty NFZ za opakowanie leku Urorec.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie klinicznej wnioskodawcy wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, przy zmianie parametru tj.: udział poszczególnych opakowań syldosyny w sprzedaży produktów leczniczych z grupy limitowej *76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory alfa-adrenergiczne*. Wartość udziału produktu leczniczego Urorec 4 mg użyta w analizie podstawowej to 22%. W analizie wrażliwości przyjęto arbitralnie zmianę tej wartości o $\pm 20\%$, tj. AW1: 18%, AW2: 26%.

Przy przyjętych założeniach, w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy ekonomicznej nie ulega zmianie.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości AW1 i AW2

Substancja czynna	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Syldosyna	██████████	-	██████████	-
Doksazosyna	251,38	██████████	251,38	██████████
Tamsulosyna	268,83	██████████	268,83	██████████
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Syldosyna	██████████	-	██████████	-
Doksazosyna	325,14	██████████	325,14	██████████
Tamsulosyna	342,50	██████████	342,50	██████████

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę kliniczną wykonano techniką minimalizacji kosztów, co jest zasadne z powodu braku odnalezienia badań, które wykazałyby różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną – sylodosyną, a jednym z wybranych komparatorów – tamsulosyną. Dla substancji czynnej doksazosyna założono efekt klasy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne, <i>Chapple 2011</i> i <i>Pande 2014</i> . W odniesieniu do zmiany wyniku kwestionariusza IPSS, w badaniu <i>Chapple 2011</i> wykazano nie gorszą skuteczność sylodosyny względem tamsulosyny, a w opinii autorów publikacji <i>Pande 2014</i> uzyskane wyniki w grupach sylodosyny i tamsulosyny były porównywalne. Przy zakładanym efekcie klasy, taką samą zależność przyjęto dla sylodosyny w porównaniu do doksazosyny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy co jest zasadne ponieważ jest on wystarczający, aby wykazać trwałe różnice w kosztach porównywanych produktów leczniczych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza roku, nie jest konieczne uwzględnianie rocznej stopy dyskontowej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	W ramach wyszukiwania użyteczności przeprowadzonego przez wnioskodawcę w analizie klinicznej nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W analizie wrażliwości testowano udziały poszczególnych opakowań sylodosyny – Urorec 4 mg, 30 kapsułek, odpowiednio 18% i 26%.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z faktem, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie wykazały większej skuteczności technologii wnioskowanej względem technologii opcjonalnej, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe.

Jako komparatory zostały wybrane produkty zawierające tamsulosynę oraz doksazosynę, które są aktualnie refundowane w ramach grupy limitowej 76.0. Włączenie jedynie tych produktów leczniczych ze wspomnianej grupy limitowej spowodowane jest tym, że stanowią one ponad 95% aktualnie refundowanych leków z grupy limitowej (dane z komunikatów DGL za okres lipiec 2014 r. – czerwiec 2015 r.). Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe.

Przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione i pozwala na ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii.

W wykonanym przez wnioskodawcę przeglądzie analiz ekonomicznych dnia 05.11.2015 r., w bazach medycznych Medline – via PubMed, Embase – via *Biomedical Answer*, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*, nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odpowiadającej ocenianemu problemowi decyzyjnemu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, opublikowanych w języku angielskim, w dniu 17.02.2016 r. w bazie Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid), bazie *The Cochrane Library* oraz wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dnia 15.02.2016 r. oraz na stronach Agencji HTA (NICE, SMC, HAS, IQWIG, CADTH, PBAC, NCPE, SBU, KCE, PHARMAC). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odpowiadającej ocenianemu problemowi decyzyjnemu, natomiast odnaleziono jedną, kanadyjską rekomendację refundacyjną z 2012 r. (CADTH 2012), która częściowo odnosi się do zagadnień ekonomicznych analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 9. *Rekomendacje refundacyjne*).

Rekomendację CADTH 2012 wydano w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównującej lek Rapaflo (syldosyna) z innymi selektywnymi alfa-blokerami, w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wybór tej techniki analitycznej przyjęto w oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym wykazano nie gorszą skuteczność syldosyny względem tamsulosyny. W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty poszczególnych leków. Przyjętym horyzontem czasowym był okres 12 miesięcy. Założenia dotyczące wyboru techniki analitycznej, horyzontu czasowego, a także kategorii kosztów są zbieżne z tymi przyjętymi przez wnioskodawcę w ramach ocenianej analizy ekonomicznej.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia dnia 26.02.2016 r. w bazach: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz *The Cochrane Library*, przy czym nie zidentyfikowano publikacji innych niż wskazane przez wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu została przeprowadzona prawidłowo. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku tj. z dnia 28 października 2015 roku.

Dane dotyczące udziału poszczególnych opakowań syldosyny w rynku, zostały przyjęte w oparciu o informacje od wnioskodawcy, przy czym wykorzystane źródła nie zostały przedstawione Agencji w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia weryfikacji tych założeń.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości wnioskodawcy użyto wartości przyjęte arbitralnie, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z przeprowadzonej walidacji oraz nie załączył żadnej informacji, czy walidację taką przeprowadził.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu. Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania własnego nie odnaleźli również analiz ekonomicznych właściwych dla wnioskowanego problemu decyzyjnego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono kanadyjską rekomendację refundacyjną, CADTH z 2012 roku, która po części odnosi się do zagadnień ekonomicznych analizowanego problemu decyzyjnego. Rekomendację CADTH 2012 wydano w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównującej lek Rapaflo (syldosyna) z innymi selektywnymi alfa-blokerami, w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wybór tej techniki

analizy przyjęto w oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym wykazano nie gorszą skuteczność sylodosyny względem tamsulosyny. W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty poszczególnych leków. Przyjętym horyzontem czasowym był okres 12 miesięcy. Założenia dotyczące wyboru techniki analitycznej, horyzontu czasowego, a także kategorii kosztów są zbieżne z tymi przyjętymi przez wnioskodawcę w ramach ocenianej analizy ekonomicznej.

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 celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania sylodosyny (Urorec) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Populacja

Dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horizont czasowy

2 lata.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty substancji czynnych (koszty leków).

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważono dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych sylodosyny;
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie sylodosyny w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z poziomem odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 76.0 *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne*.

W analizie przyjęto, że sylodosyna będzie przejmować jedynie rynek doksazosyny i tamsulosyny (leków o największym udziale PDD w ramach grupy limitowej 76.0).

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia sylodosyną w Polsce. Liczebność populacji oszacowano na podstawie zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne (ekstrapolacja liniowa danych NFZ (...)), przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie, oraz na podstawie danych Wnioskodawcy (chorzy aktualnie leczeni sylodosyną). Oszacowana wielkość populacji chorych leczonych lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne dostępnymi w ramach grupy limitowej 76.0 na podstawie danych sprzedażowych NFZ stanowi aktualnie najbardziej wiarygodne źródło danych epidemiologicznych”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne (ekstrapolacja liniowa danych NFZ), przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie, oraz na podstawie danych otrzymanych przez autorów analizy od Wnioskodawcy (chorzy aktualnie leczeni sylodosyną).

W BIA udział sylodosyny w rynku przyjęto na podstawie niepublikowanych danych dla krajów o zbliżonym PKB do Polski otrzymanych przez autorów analizy od Wnioskodawcy (uwzględniono kraje, dla których dostępne były

informacje, za co najmniej 2 lata refundacji). W opinii autorów analizy, z uwagi na różnice w poziomie refundacji syldosyny i pozostałych leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne w Polsce (30% vs ryczałt) spodziewany jest mniejszy udział syldosyny w rynku niż w krajach o zbliżonym PKB do Polski (Portugalia, Słowacja i Grecja), gdzie poziomy refundacji wszystkich leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne są zbliżone. Przejmowanie rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przez syldosynę w wariantcie podstawowym przyjęto na poziomie ½ średniego udziału w Portugalii, Słowacji i Grecji (w ramach wariantu maksymalnego przyjęto udział syldosyny równy średniemu udziałowi w Portugalii, Słowacji i Grecji, natomiast w ramach scenariusza minimalnego przyjęto udział syldosyny na poziomie ¼ średniego udziału w tych krajach).

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie liczebności populacji chorych leczonych poszczególnymi lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne w scenariuszu istniejącym i nowym, kosztów i zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna) oraz kosztów i zużycia syldosyny.

W analizie wnioskodawcy udział PDD poszczególnych opakowań leków dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 w scenariuszu istniejącym określono na podstawie komunikatu DGL. W scenariuszu nowym udział PDD dla poszczególnych opakowań leków określono jak w scenariuszu istniejącym przy uwzględnieniu przejmowania rynku przez syldosynę. Przyjęto, że syldosyna będzie przejmować jedynie rynek doksazosyny i tamsulosyny (leków o największym udziale w zużywanych PDD).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	957 444	1 012 557
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	19 577	41 731

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji w wariantcie podstawowym wyniesie 19 577 osób w I roku oraz 41 731 osób w II roku finansowania (w wariantcie minimalnym odpowiednio 9 789 oraz 20 865 osób; w wariantcie maksymalnym 39 154 oraz 83 461 osób). Zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy liczba chorych aktualnie leczonych syldosyną, pomimo braku refundacji, wynosi [redacted].

Tabela 22. Wyniki AWB: oszacowania wnioskodawcy, scenariusz podstawowy, roczne koszty, [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Urorec	0	0	0,68	0,68
Koszty pozostałe	252,79	267,36	324,21	342,90
Koszty sumaryczne	252,79	267,36	324,90	343,57
Scenariusz nowy				
Koszty leku Urorec				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	251,74	264,84	329,45	353,72
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Urorec				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	-1,06	-2,52	4,56	10,15

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie podstawowym wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Urorec we wnioskowanym wskazaniu, wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS, spadną o 1,06 mln zł w I roku oraz o 2,52 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki spadną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS wydatki wzrosną o 4,56 mln zł w I roku oraz o 10,15 mln zł w II roku, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania.

Tabela 23. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne (wariant minimalny – maksymalny) [mln zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz minimalny	-0,41 [REDACTED]	-1,14 [REDACTED]	2,09 [REDACTED]	4,89 [REDACTED]
Scenariusz maksymalny	-2,35 [REDACTED]	-5,28 [REDACTED]	9,50 [REDACTED]	20,67 [REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie minimalnym wskazują, iż wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS, spadną o 0,41 mln zł w I roku oraz o 1,14 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki spadną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS wydatki wzrosną o 2,09 mln zł w I roku oraz o 4,89 mln zł w II roku, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania.

Oszacowania wnioskodawcy w wariancie maksymalnym wskazują, iż wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS, spadną o 2,35 mln zł w I roku oraz o 5,28 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki spadną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS wydatki wzrosną o 9,50 mln zł w I roku oraz o 20,67 mln zł w II roku, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o [REDACTED], kolejno w I i II roku finansowania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	TAK/?	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Bez uwag.
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	Dane są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	Lek Urorec nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem alternatywnych wartości dotyczących udziału syldosyny w rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

Liczebność populacji oszacowano na podstawie zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne (ekstrapolacja liniowa na podstawie danych sprzedażowych NFZ), przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie, oraz na podstawie danych Wnioskodawcy dot. liczby chorych aktualnie leczonych syldosyną. W opinii analityków Agencji oszacowanie wielkości populacji na podstawie danych sprzedażowych NFZ należy uznać za zasadne. W odniesieniu do liczby chorych aktualnie leczonych syldosyną, nie było możliwości sprawdzenia wiarygodności tych danych ze względu na nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji.

Komparatory

W AKL oraz AE wnioskodawcy jako komparatory wskazano tamsulosynę oraz doksazosynę, podczas gdy w AWB wnioskodawcy uwzględniono dodatkowo terazosynę oraz alfuzosynę (wszystkie te substancje czynne

są finansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 76.0). Z uwagi na fakt, iż udział tamsulosyny oraz doksazosyny w rynku leków znajdujących się w grupie limitowej 76.0 stanowi ponad 95%, wybór tych komparatorów w ramach AKL oraz AE należy uznać za uzasadniony. Za prawidłowe podejście należy uznać także uwzględnienie w ramach BIA dwóch pozostałych substancji czynnych znajdujących się w grupie limitowej 76.0, co pozwoliło na dokonanie oszacowań wpływu na budżet z uwzględnieniem całego rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne, aktualnie refundowanych ze środków publicznych.

Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oraz analiza scenariuszy skrajnych

W BIA udział syldosyny w rynku przyjęto na podstawie danych dla krajów o zbliżonym PKB do Polski, otrzymanych przez autorów analizy od Wnioskodawcy.

Przejmowanie rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przez syldosynę w wariancie podstawowym przyjęto arbitralnie na poziomie ½ średniego udziału w wybranych krajach o zbliżonym PKB do Polski. Należy jednocześnie podkreślić, iż w ramach wariantu maksymalnego przyjęto udział syldosyny równy średniemu udziałowi w ww. krajach.

Należy podkreślić brak możliwości sprawdzenia wiarygodności założeń dotyczących udziału syldosyny w rynku refundowanych leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne ze względu na nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji.

Dodatkowe uwagi

Dane dotyczące udziału poszczególnych opakowań syldosyny w rynku, zostały przyjęte w oparciu o informacje od wnioskodawcy, przy czym wykorzystane źródła nie zostały przedstawione Agencji w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia weryfikacji tych założeń.

Po dacie złożenia wniosku, zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ z dnia 25 lutego 2016 r., które wprowadza zmiany w ocenianej grupie limitowej w zakresie niektórych cen, wysokości limitu finansowania oraz refundowanych produktów leczniczych, przy czym w opinii analityków Agencji nie wpływają one w istotny sposób na wyniki AWB (przeprowadzono stosowne kalkulacje z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy), stąd odstąpiono od przedstawienia obliczeń własnych w tym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono jedynie analizę z uwzględnieniem wariantów maksymalnego i minimalnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Urorec we wnioskowanym wskazaniu wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego oraz dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego oraz pacjenta. Jest to związane z przejmowaniem rynku leków znajdujących się w grupie limitowej 76.0, które aktualnie finansowane są z ryczałtowym poziomem odpłatności, natomiast dla leku Urorec wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%.

Analizując sytuację w grupie limitowej 76.0 w scenariuszu nowym można zauważyć, iż średnia wysokość dopłaty pacjenta jest najwyższa w przypadku syldosyny (skutkuje to dodatkowymi kosztami inkrementalnymi po stronie pacjenta). Ponadto średnia wysokość dopłaty płatnika publicznego jest najniższa w przypadku syldosyny, co znajduje odzwierciedlenie w oszczędnościach z perspektywy NFZ (wysokość dopłaty płatnika publicznego jest zależna od wysokości limitu finansowania, który jest taki sam dla wszystkich leków w grupie limitowej oraz od poziomu odpłatności pacjenta – lek Urorec: 30% vs pozostałe leki w grupie: ryczałt).

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 sylodosyny we wskazaniu leczenie objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.lancsmmg.nhs.uk/> oraz <http://gmmsg.nhs.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.hc-sc.gc.ca/> oraz <http://www.health.gov.on.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Belgia – <https://kce.fgov.be/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/> oraz <https://www.tga.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.02.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „silodosine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskie z 2015 roku (2 dokumenty *Haut Autorité de Santé*) oraz 2 negatywne rekomendacje: kanadyjska z 2012 roku (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) oraz walijska z 2010 roku (*All Wales Medicines Strategy Group*). We francuskich pozytywnych rekomendacjach dotyczących produktów Urorec oraz Silodyx, zwrócono uwagę, że leki zawierające sylodosynę są stosowane w pierwszej linii leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty. W negatywnej kanadyjskiej rekomendacji dotyczącej produktu Rapaflo, podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Negatywna walijska rekomendacja dla leku Silodyx, została uzasadniona względami formalnymi.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla sylodosyny

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2015	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu prostaty u dorosłych mężczyzn (Urorec 4 mg i 8 mg)	<u>Rekomendacja:</u> pozytywna Dokumenty dotyczyły zasadności przedłużenia decyzji HAS z 2010 roku, dotyczącej włączenia produktów zawierających sylodosynę, tj. Urorec i Silodyx, na listę leków refundowanych.
HAS 2015 (2)	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu prostaty u dorosłych mężczyzn (Silodyx 4 mg i 8 mg)	<u>Uzasadnienie:</u> Stosunek korzyści do ryzyka dla sylodosyny w omawianym wskazaniu pozostaje umiarkowany. Jest to lek stosowany w pierwszej linii leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty.
CADTH 2012	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (Rapaflo).	<u>Rekomendacja:</u> negatywna. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania RCT podwójnie zaślepionego, wykazały że sylodosyna jest niegorsza (<i>non-inferiority</i>) od aktywnego komparatora jakim jest tamsulosyna w odniesieniu do redukcji wyniku uzyskiwanego w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>). Nie mniej jednak zaproponowana cena preparatu Rapaflo sprawia, że jego zastosowanie jest bardziej kosztowne w porównaniu do tamsulosyny oraz innych preparatów z grupy alfa-blokerów.
AWMSG 2010	Leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (Silodyx).	<u>Rekomendacja:</u> negatywna. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywna opinia została uzasadniona względami formalnymi.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 26. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nd	nd	nd
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	50 - 100 %	50% refundacji w przypadku przepisania przez urologa	nie
Chorwacja	brak danych	brak danych	nie
Cypr	nierefundowany	nie dotyczy (nierefundowany)	nie
Czechy	36%	Urorec jest przepisywany przez lekarza urologa. Urorec jest wskazany do stosowania przez 6 miesięcy. Dalsze stosowanie musi być potwierdzone skutecznością działania - weryfikacja dokonywana jest przez lekarza prowadzącego.	nie
Dania	nd	nd	nd
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd
Francja	30%	brak	nie
Grecja	74%/75%**	brak	bd*/nie**
Hiszpania	40 - 100 %	Poziom refundacji zależy od dochodów, w przypadku osób na emeryturze refundacja 100%.	nie
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	75%	brak	nie
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd
Łotwa	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	68%	Ograniczenie dot. stosowania wszystkich alfa-blokerów: lekarz musi udokumentować wyniki leczenia po 24 tygodniach. Jeśli leczenie przynosi skutek wtedy terapia może być kontynuowana i jest refundowana.	nie
Norwegia	nd	nd	nd
Portugalia	37%	brak	nie
Rumunia	nierefundowany	nie dotyczy (nierefundowany)	nie
Słowacja	76%/81%**	Urorec jest przepisywany przez lekarza urologa.	nie
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	nd	nd	nd
Szwecja	nd	nd	nd
Węgry	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	nd	nd
Włochy	100%	brak	nie

*dawka 4 mg; **dawka 8 mg.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Urorec jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wymienionych). Poziom refundacji ze środków publicznych mieści się w zakresie 30-100 %.

Wg informacji przekazanej przez wnioskodawcę, w żadnym z krajów, dla którego przekazano informacje, nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka.

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Na dzień zakończenia prac nie otrzymano możliwych do wykorzystania w niniejszym opracowaniu opinii ekspertów klinicznych.

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano opinii organizacji reprezentujących pacjentów.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.01.2016 r., znak PLR.4600.76.1.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 02.02.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie 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 produktu leczniczego:

- Urorec (sylodosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029;
- Urorec (sylodosyna), 8 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921036;

we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w ramach dostępności w aptece na receptę, z odpłatnością 30%.

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej.

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

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starszających się mężczyzn. Szacuje się, że u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat występuje, z histopatologicznego punktu widzenia BPH. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Uciążliwe LUTS (ang. *lower urinary tract symptoms*), o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy wytycznych (rozdz. 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*) można stwierdzić, że dwiema głównymi grupami leków stosowanymi w leczeniu LUTS i BPH bez współistniejących chorób i dolegliwości są antagoniści receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych i inhibitory 5 α -reduktazy. Wytyczne EAU 2015 i CUA 2010 wprost rekomendują stosowanie antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych w pierwszej linii leczenia BPH. Wytyczne AUA 2010 podkreślają, że finasteryd jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych w poprawie LUTS.

Wśród antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: alfuzosyna, terazosyna, doksazosyna oraz tamsulosyna.

Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że odpowiednimi komparatorami dla sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylodosyny (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w porównaniu z tamsulosyną (główny komparator), doksazosyną (komparator alternatywny) oraz brakiem stosowania sylodosyny (stosowaniem placebo; na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

W analizie klinicznej wnioskodawcy ostatecznie odnaleziono badania, umożliwiające przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej syldosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z tamsulosyną, zaś w ramach analizy bezpieczeństwa – dodatkowo z placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją opisane w publikacjach:

- *Chapple 2011*, porównujące zastosowanie syldosyny z tamsulosyną oraz z placebo,
- *Pande 2014*, porównujące zastosowanie syldosyny z tamsulosyną,
- *Marks 2009* (publikacja opisuje wyniki 2 badań), porównujące zastosowanie syldosyny z placebo.

Dodatkowo, do przeglądu włączono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania *Marks 2009* (publikacja *Marks 2009b*) oraz po zakończeniu badania *Chapple 2011* (publikacja *Osman 2015*).

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że terapia syldosyną charakteryzuje się porównywalną skutecznością w zakresie parametrów podlegających ocenie we włączonych badaniach. Jedynie w badaniu *Pande 2014* w ramieniu SIL odnotowano istotne statystycznie ($p=0,039$) pogorszenie funkcji seksualnych (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ramieniu syldosyny w porównaniu z tamsulosyną.

W badaniu *Chapple 2011* w populacji ITT w obu grupach odnotowano zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS (pierwszorzędowy punkt końcowy) od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł średnio 7,0 pkt. w ramieniu SIL i 6,7 pkt. w ramieniu TAM). Zanotowana skorygowana różnica średnich pomiędzy ramionami w populacji ITT wyniosła: -0,3 pkt. [95%CI: -1,0; 0,4]. W badaniu wykazano nie gorszą skuteczność SIL względem TAM (hipoteza *non-inferiority*).

Podobnie w badaniu *Pande 2014* w obu grupach odnotowano średnie zmniejszenie wyniku kwestionariusza IPSS (pierwszorzędowy punkt końcowy) od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. (spadek wyniósł średnio 11,7 pkt. w ramieniu SIL i 11,0 pkt. w ramieniu TAM). Zanotowana różnica średnich (MD) wyniosła -0,70 pkt. (różnica nieistotna statystycznie), w opinii autorów publikacji *Pande 2014* uzyskane wyniki w grupach były porównywalne.

Spadek punktacji w kwestionariuszu IPSS świadczy o tym, że w obu badaniach, w obu ramionach tych badań nastąpiło zmniejszenie dolegliwości spowodowanych przez BPH. Według dokumentu *EPAR* (ang. *European Public Assessment Reports*) dla leku *Urorec*, klinicznie istotna różnica w punktacji kwestionariusza IPSS wynosi ok. -2 pkt. względem wartości wyjściowej, zatem uzyskane wartości w badaniach włączonych do AKL świadczą o istotnej klinicznie poprawie objawów BPH.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że w przypadku większości parametrów podlegających ocenie w badaniu dla porównania syldosyny z tamsulosyną częściej w grupie syldosyny występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, brak wytrysku (ang. *failure of ejaculation*) powodujący przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym istotnie statystycznie częściej w grupie syldosyny niż tamsulosyny występował wytrysk wsteczny.

Rzadziej w ramieniu syldosyny niż tamsulosyny występowały natomiast bóle głowy, zawroty głowy lub niedociśnienie ortostatyczne. Dodatkowo, w ramieniu syldosyny dochodziło do nieistotnie statystycznie mniejszego obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi niż w ramieniu tamsulosyny oraz nieistotnie statystycznie mniejszego przyspieszenia akcji serca w stosunku do wartości początkowej.

W opinii analityków Agencji, oceniana interwencja (syldosyna) przy porównywalnej do tamsulosyny skuteczności klinicznej charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do poszczególnych (wyżej opisanych) zdarzeń niepożądanych, w tym do częstości występowania wytrysku wstecznego (jest to jednak znane działanie niepożądane syldosyny, opisane w ChPL *Urorec*). Należy jednak zauważyć, że syldosyna rzadziej wywołuje niedociśnienie ortostatyczne oraz rzadziej wykazuje wpływ na układ sercowo naczyniowy (ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca) niż tamsulosyna. W ChPL *Urorec* również podkreślono, że syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów α_1 -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w układzie krążenia, co, w opinii analityków Agencji, może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztów stosowania syldosyny (*Urorec*) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w porównaniu z tamsulosyną i doksazosyną.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy porównywano sylodosynę z produktami leczniczymi zawierającymi tamsulosynę oraz doksazosynę, których sprzedaż, stanowi ponad 95% aktualnie refundowanych leków z grupy limitowej 76.0 *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory alfa-adrenergiczne* (dane z komunikatów DGL).

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii sylodosyną są niższe niż koszty terapii zarówno doksazosyną jak i tamsulosyną. W zależności od wariantu (bez RSS /z RSS) i komparatora, z którym porównamy sylodosyną, oszczędności dla NFZ wahają się [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii sylodosyną są wyższe niż koszty terapii zarówno doksazosyną jak i tamsulosyną. W zależności od wariantu (bez RSS /z RSS) i komparatora, z którym porównamy sylodosyną, dodatkowy koszt waha się od [redacted].

W związku z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości sylodosyny nad substancjami czynnymi, tj. doksazosyna i tamsulosyna, obecnie refundowanymi, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy wspólnej, wynosi:

- w wariantcie bez RSS, dla produktu leczniczego Urorec 8 mg: 19,95 zł (w porównaniu do tamsulosyny) oraz 18,69 zł (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie z RSS, dla produktu leczniczego Urorec 8 mg: [redacted] (w porównaniu do tamsulosyny) oraz [redacted] (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie bez RSS, dla produktu leczniczego Urorec 4 mg: 21,71 zł (w porównaniu do tamsulosyny) oraz 20,46 zł (w porównaniu do doksazosyny),
- w wariantcie z RSS, dla produktu leczniczego Urorec 4 mg: [redacted] (w porównaniu do tamsulosyny) oraz [redacted] (w porównaniu do doksazosyny).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania sylodosyny (Urorec) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w 2. letnim horyzoncie czasowym.

W ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych sylodosyny. Z kolei w ramach scenariusza nowego założono finansowanie sylodosyny w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z poziomem odpłatności 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 76.0.

W analizie przyjęto, że sylodosyna będzie przejmować jedynie rynek doksazosyny i tamsulosyny (leków o największym udziale PDD w ramach grupy limitowej 76.0).

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie podstawowym wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Urorec we wnioskowanym wskazaniu, wydatki NFZ bez uwzględnienia RSS, spadną o 1,06 mln zł w I roku oraz o 2,52 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki spadną o [redacted], kolejno w I i II roku finansowania. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) bez uwzględnienia RSS wydatki wzrosną o 4,56 mln zł w I roku oraz o 10,15 mln zł w II roku, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o [redacted], kolejno w I i II roku finansowania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji, odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskie z 2015 roku (2 dokumenty *Haut Autorité de Santé*) oraz 2 negatywne rekomendacje: kanadyjska z 2012 roku (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) oraz walijska z 2010 roku (*All Wales Medicines Strategy Group*). We francuskich pozytywnych rekomendacjach dotyczących produktów Urorec oraz Silodyx, zwrócono uwagę, że leki zawierające sylodosynę są stosowane w pierwszej linii leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty. W negatywnej kanadyjskiej rekomendacji dotyczącej produktu Rapaflo, podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Negatywna walijska rekomendacja dla leku Silodyx, została uzasadniona względami formalnymi.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Źródła

Problem decyzyjny i analiza kliniczna	
Chapple 2011	Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. <i>Eur Urol</i> . 2011 Mar;59(3):342-52.
ChPLUrorec	Charakterystyka Produktu Leczniczego Urorec dostępna na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf (ostatni dostęp: 08.03.2016 r.)
Cui 2012	Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2012 Dec;44(6):1601-9.
EPAR Urorec	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001092/WC500074183.pdf (ostatni dostęp: 01.03.2016 r.)
Gacci 2014	Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. <i>J Sex Med</i> . 2014 Jun;11(6):1554-66.
Kryst 2008	Kryst P. Choroby gruczołu krokowego [W:] <i>Urologia, podręcznik dla studentów medycyny</i> , red. Borkowski A., PZWL, Warszawa 2008, s.167-182
Marks 2009	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>Journal of Urology</i> 2009 181:6 (2634-2640). Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. <i>J Urol</i> 2013;189: S122-S128. Gittelman MC, Marks LS, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Effect of silodosin on specific urinary symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: analysis of international prostate symptom scores in 2 phase III clinical studies. Open Access <i>J Urol</i> . 2010 Dec 22;3:1-5. Kaplan SA, Roehrborn CG, Hill LA, Volinn W. Effect of estimated prostate volume on silodosin-mediated improvements in the signs and symptoms of BPH: does prostate size matter? Open Access <i>J Urol</i> . 2011 Jun 8;3:89-93. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> . 2011 Jun;14(2):143-8.
Marks 2009b	Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. <i>Urology</i> . 2009 Dec;74(6):1318-22.
Novara 2013	Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, Spatafora S, Artibani W, Zattoni F, Montorsi F, Chapple CR. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. <i>World J Urol</i> . 2013 Aug;31(4):997-1008.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Osman 2015	Osman N, Chapple CR, Tammela TI, Eisenhardt A, Oelke M: Open-label, 9-month extension study investigating the Uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH, <i>World J Urol</i> . 2015 May;33(5):697-706.
Pande 2014	Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. <i>Indian J Pharmacol</i> . 2014 Nov-Dec;46(6):601-7
Wu 2013	Wu YJ, Dong Q, Liu LR, Wei Q. A meta-analysis of efficacy and safety of the new $\alpha(1A)$ -adrenoceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> . 2013 Mar;16(1):79-84.
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf (dostęp: 01.03.2016 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/001092/WC500074182.pdf (dostęp: 15.02.2016 r.)
	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001092/human_med_001332.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 15.02.2016 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001092/WC500074179.pdf (dostęp: 15.02.2016 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf (dostęp: 01.03.2016 r.)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AUA 2010	American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 2010.
AWMSG 2010	<i>All Wales Medicines Strategy Group, April 2010, Silodosin (Silodyx)</i>
CADTH 2012	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, The Canadian Drug Expert Committee final recommendation, March 21, 2012</i>

CUA 2010	Nickel JC., Méndez-Probst CE, Whelan TF i in.: 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic Hyperplasia, <i>Can Urol Assoc J</i> 2010;4(5):310-316
EAU 2015	Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2015.
HAS 2015	<i>Haut Autorité de Santé, Commission de la Transparence avis 21 octobre 2015</i> , Urorec 4 mg, Urorec 8 mg
HAS 2015 (2)	<i>Haut Autorité de Santé, Commission de la Transparence avis 21 octobre 2015</i> , Silodyx 4 mg, Silodyx 8 mg
NICE 2010/2015	Lower urinary tract symptoms in men: management Clinical guideline Published: 23 May 2010
PTU 2015	Borkowski A, Borówka A, Sikorski A, Sosnowski M, Wolski Z. Zastosowanie sylodosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. <i>Przegląd Urologiczny</i> 2015/2

13. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2015,
- Zał. 2. [REDACTED] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2015,
- Zał. 3. [REDACTED] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, grudzień 2015,
- Zał. 4. [REDACTED] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, grudzień 2015,
- Zał. 5. [REDACTED] Sylodosyna (Urorec) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, Uzupelnienie, Warszawa, marzec 2016.
- Zał. 6. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.