



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Silodosin Recordati (sylodosinum)

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.7.2020

Data ukończenia: 23 lipiec 2020 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 2016 poz.1764) 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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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	śródooperacyjny 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>)
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	syldosyna
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm)
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	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
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
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	67
14.	Źródła.....	68
15.	Załączniki.....	70

1. Informacje o wniosku

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

04.03.2020
PLR.4500.152.2020.2.MN
PLR.4500.153.2020.2.MN
PLR.4500.154.2020.2.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps., kod EAN: 05391519923542;
 - Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923528;
 - Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923535;
 - 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 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps – ;
 - Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps – ;
 - Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps – ;
-




Analizy załączone do wniosku:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.03.2020 znak: PLR.4500.152.2020.2.MN, PLR.4500.153.2020.2.MN, PLR.4500.154.2020.2.MN (data wpływu do AOTMiT 04.03.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps., kod EAN: 05391519923542;
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923528;
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923535.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.05.2020, znak OT.4331.7.2020.KP.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.06.2020 pismem znak OT.4331.7.2020.KP. z dnia 10.06.2020.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, ██████████, Warszawa, 2020;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, ██████████, Warszawa, 2020;
- Analiza ekonomiczna dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, ██████████, Warszawa, 2020;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, ██████████, Warszawa, 2020;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Silodosin Recordati (silodosinum) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.7.2020.KP.2

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	Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps., kod EAN: 05391519923542; Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923528; Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923535;
Kod ATC	G04CA04 - antagoniści receptorów α -adrenergicznych
Substancja czynna	syldosyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna kapsułka Silodosin Recordati 8 mg na dobę. Dla specjalnych grup pacjentów zalecana jest jedna kapsułka Silodosin Recordati 4 mg na dobę.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Syldosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów α 1A-adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torebce stercza i części stercowej moczowodu. Blokada tych receptorów α 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 fazy 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 α 1B-adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano in vitro, że stosunek wiązania α 1A: α 1B syldosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

Źródło: ChPL Silodosin Recordati

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>), rejestracja centralna
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn
Status leku sierociego	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, IFIS</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; <p>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.</p>

Źródło: ChPL Silodosin Recordati

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Urorec (syldosyna), 4 mg, kaps. twarde, 30 szt. EAN: 5391519921029, we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w ramach dostępności w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, w istniejącej grupie limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku tak, aby koszty z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta były nie większe niż przy leczeniu tamsulosyną.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dobrej jakości dane kliniczne wskazują na skuteczność preparatów zawierających syldosynę porównywalną względem parametrów podlegających ocenie w badaniach z zastosowanymi komparatorami. Bezpieczeństwo stosowania syldosyny charakteryzuje się jednak gorszym profilem od możliwych komparatorów w zakresie funkcji seksualnych, przy mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. W ChPL Urorec również podkreślono, że syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1B$-adrenergicznych zlokalizowanych głównie w układzie krążenia, co może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$-adrenergicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Urorec (syldosyna), 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 poziomem odpłatności 30%, w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem obniżenia ceny leku tak, aby koszty z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta były nie większe niż przy leczeniu tamsulosyną.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dobrej jakości dane kliniczne wskazują na skuteczność preparatów zawierających syldosynę porównywalną względem parametrów podlegających ocenie w badaniach z zastosowanymi komparatorami. Bezpieczeństwo stosowania syldosyny charakteryzuje się jednak gorszym profilem od możliwych komparatorów w zakresie funkcji seksualnych, przy mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. W ChPL Urorec również podkreślono, że syldosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów $\alpha 1B$-adrenergicznych zlokalizowanych głównie w układzie krążenia, co może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów $\alpha 1$-adrenergicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 24/2016 z dnia 18 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Urorec, syldosyna, 8 mg, kapsułki twarde, 30 kapsułek twarde, Urorec, syldosyna, 8 mg, kapsułki twarde, 30 kapsułek twarde w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe i wyniki analiz, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej na warunkach proponowanych we wniosku refundacyjnym. Analiza kliniczna wykazała nie gorszą skuteczność syldosyny względem technologii alternatywnej (badanie <i>Chapple 2011</i>). Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowana technologia wykazuje gorszy profil bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz wytrysku wstecznego. Jednocześnie wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone m.in. z uwagi na: średnią/niską jakość włączonych badań, krótki okres follow-up, selekcję pacjentów z wysokim poziomem stosowania się do zaleceń lekarskich (co może nie mieć odzwierciedlenia w praktyce) oraz fakt przerwania badań bez wskazania przyczyny. Warto podkreślić, że w zakresie analizy ekonomicznej wnioskowana technologia przynosi oszczędności dla płatnika publicznego, ale jest droższa od technologii alternatywnych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, co wynika zarówno z faktu zaproponowanej ceny zbytu netto, jak również poziomu odpłatności (obecnie technologia alternatywna jest refundowana z odpłatnością ryczałtową, zaś wnioskowana może być refundowana z poziomem odpłatności 30%). Należy również zwrócić uwagę, że przy zaproponowanym poziomie odpłatności większa część kosztów stosowania terapii będzie ponoszona przez pacjenta, co uzasadnia warunek obniżenia ceny leku w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p> <p>Odnalezione rekomendacje nie wskazują jednoznacznie konkretnych substancji leczniczych w danym wskazaniu. Jako zalecaną terapię wskazują natomiast stosowanie inhibitorów receptorów $\alpha 1$-adrenergicznych, do których należy syldosyna. Wobec powyższego wnioskowana technologia medyczna może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	refundacja apteczna
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. 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 Silodosin Recordati*.

- 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 76.0 (tamsulosyna). Przy zakładanym efekcie klasy, taką samą zależność można przyjąć dla silodosyny 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 76.0. Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że kwalifikacja leku do wspólnej grupy limitowej jest zgodna z zapisami ustawy o refundacji.

- poziomu odpłatności: [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 gruczołaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczołaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczołaka stercza.

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych:

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

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

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

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

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

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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 03.07.2020 r. 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 2018 r. (EAU 2018), National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r. (NICE 2010/2015), American Urological Association 2010 r. (AUA 2010) i Canadian Urological Association 2018 r. (CUA 2018). 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 sylodosyny nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wytycznych

Wytyczne PTU 2015 rekomendują zastosowanie sylodosyny w leczeniu dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. Według wytycznych, sylodosyna 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 sylodosyną 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.

Wytyczne EAU 2018 rekomendują stosowanie α 1-blokerów u mężczyzn z umiarkowanymi do poważnych objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

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 sylodosyny, 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. sylodosynę, 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 2018 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. 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 2018 i CUA 2018 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 sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych.

Tabela 6. 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 sylodosyny 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 α_1-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 α_1-adrenergiczne (alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny), uwzględniają użycie sylodosyny – najnowszego antagonisty receptorów α_1-adrenergicznych wprowadzonego do stosowania klinicznego.</p> <p><i>Podsumowanie i zalecenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sylodosyna jest skuteczna i bezpieczna jako lek z wyboru u chorych odczuwających LUTS/BPH o nasileniu umiarkowanym lub znacznym. ▪ Sylodosyna 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 sylodosyną 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><i>Źródło finansowania:</i> b.d.</p> <p><i>Metodyka wytycznych:</i> opinia ekspertów oparta na wytycznych EAU 2013</p> <p><i>Uwagi analityków:</i> wytyczne nie odnoszą się do możliwości zastosowania innych leków prócz sylodosyny, wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej sylodosyny</p>
<p>European Association of Urology 2018 r. (EAU 2018)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego z pomocą antagonistów receptorów α_1-adrenergicznych (α_1-blokerów)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antagoniści receptorów α_1-adrenergicznych (α_1-bloker) są skuteczną metodą ograniczania objawów ze strony układu moczowego i zwiększają Q_{max} w porównaniu do placebo – (poziom dowodów - 1a); ▪ Alfuzosyna, doksazosyna i tamsulosyna, w porównaniu do placebo, powodują IS zwiększenie ryzyka wystąpienia na zdarzeń niepożądanych powiązanych z układem krążenia – (poziom dowodów - 1a); ▪ Stosowanie alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny i terazosyny jest powiązane z zwiększeniem ryzyka wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczęwki (ang: Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) – (poziom dowodów - 1a); ▪ Zaburzenia wytrysku występują znacząco częściej wśród pacjentów leczonych α_1-blokerami w porównaniu do placebo, zwłaszcza u pacjentów leczonych za pomocą bardziej selektywnych cząsteczek, takich jak: tamsulosyna i sylodosyna– (poziom dowodów - 1a); <p>Rekomendacja</p> <p>α_1-bloker powinny być zalecane o stosowania u mężczyzn z umiarkowanymi do poważnych objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego – rekomendacja silna.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> EAU, wszyscy członkowie EAU złożyli deklaracje konfliktu interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p><i>Metodyka wytycznych:</i> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><i>LE*</i> (ang. <i>level of evidence</i>)</p> <p>1a: dowody pochodzą z metaanalizy lub badań RCT</p> <p>1b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego RCT</p> <p>2a: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji</p> <p>2b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania <i>quasi</i>-eksperymentalnego innego typu</p> <p>3: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych</p> <p>4: dowody pochodzą z opinii ekspertów lub raportów komitetów eksperckich</p>
<p>Canadian Urological Association, 2018 r. (CUA 2018)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w łagodnym przerostie prostaty u pacjentów w wieku >50 lat. 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>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ α_1-bloker są doskonałą opcją w pierwszej linii leczenia dla pacjentów z dokuczliwymi objawami, którzy chcą być leczeni (rekomendacja silna na podstawie dowodów wysokiej jakości); ▪ inhibitory 5α-reduktazy (dutasteryd, finasteryd) są odpowiednią i skuteczną metodą leczenia pacjentów z LUTS, występującym w związku z widocznym przerostem prostaty (rekomendacja silna na podstawie dowodów wysokiej jakości);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia skojarzona α1-blokery + inhibitory 5α-reduktazy stanowi odpowiednią i skuteczną metodę leczenia pacjentów z objawowym LUTS, związanym z przerostem gruczołu krokowego (> 30 lub 35 cm³) (rekommendacja silna na podstawie dowodów wysokiej jakości); ▪ sugeruje się, aby pacjenci u których zastosowanie terapii skojarzonej α1-blokery + inh bityory 5α-reduktazy było skuteczne, mogli przerwać stosowanie α1-blokerów. W przypadku nawrotu objawów, należy wznowić leczenie α1-blokerami (rekommendacja warunkowa na podstawie dowodów umiarkowanej jakości); ▪ sugeruje się, że leki antymuskarynowe i β-3 agoniści są użyteczną metoda terapii pacjentów z LUTS wtórnym do BPH, u mężczyzn bez podwyższonej objętości moczu zalegającego po mikcji i/lub bez znaczącej niedrożności ujścia pęcherza (rekommendacja warunkowa na podstawie dowodów niskiej jakości); ▪ sugeruje się, że terapia skojarzona α1-blokery + leki antymuskarynowe lub β-3 agoniści są użyteczną metoda terapii pacjentów z LUTS wtórnym do BPH, u niektórych mężczyzn (niepowodzenie monoterapii z pomocą α1-blokerów) z objawami występującymi podczas oddawania i przetrzymywania moczu (rekommendacja warunkowa na podstawie dowodów niskiej jakości); ▪ długo działające inhibitory fosfodiesterazy są rekomendowaną metoda leczenia pacjentów z LUTS wtórnym do BPH, zwłaszcza jeżeli jednocześnie występują u nich zaburzenia erekcji (rekommendacja silna na podstawie dowodów wysokiej jakości); ▪ desmopresyna jest rekomendowaną metoda leczenia pacjentów z LUTS wtórnym do BPH i z nokturią spowodowaną nocnym wielomoczem (rekommendacja warunkowa na podstawie dowodów umiarkowanej jakości); ▪ fitoterapie nie są zalecane jako standardowa metoda leczenia pacjentów z LUTS wtórnym do BPH (rekommendacja umiarkowana na podstawie dowodów wysokiej jakości) <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy wytycznych zadeklarowali powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> aktualizacja w bazie PubMed względem rekomendacji CUA 2010 oraz z uwzględnieniem informacji z wytycznych AUA i EUA. Wytyczne dotyczące leczenia powstały na podstawie publikacji z lat 2000-2017</p> <p><u>LE</u> (ang. <i>level of evidence</i>): GRADE</p> <p><u>GR</u> (ang. <i>grade of recommendation</i>): GRADE</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> <ol style="list-style-type: none"> 1. Postępowanie zachowawcze: wytyczne wymieniają m.in. postępowania behawioralne (trening mięśni), zastosowanie materiałów chłonnych w przypadku nietrzymania moczu. 2. Postępowanie farmakologiczne: <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</i>, OAB) (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 leczenia. Należy zbadać poziom sodu 3 dni po pierwszym podaniu. Jeśli poziom sodu znajduje się poniżej dolnej granicy normy – należy przerwać leczenie (2010 r.). ▪ Nie należy oferować inhibitorów 5-fosfodiesterazy wyłącznie w celach leczenia LUTS, z wyjątkiem badań klinicznych (2015 r.). 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. 4. Postępowanie chirurgiczne. 5. Terapie alternatywne <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 silodosyny (data dopuszczenia przez EMA do obrotu na terenie UE to 2010 r., zaś wytyczne nie zostały zaktualizowane w zakresie antagonistów receptorów α1-adrenergicznych).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<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 inhibitory 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 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), ▪ 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. ▪ Inhibitory 5α-reduktazy (dutasteryd, finasteryd) – mogą być wykorzystywane z zapobieganiem 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> ▪ 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 mikcji i kiedy LUTS są bardzo uciążliwe. ▪ Terapia uzupełniająca i alternatywna ▪ 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 syldosyny.</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 jednorodna 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>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do <liczba> ekspertów klinicznych. Na dzień zakończenia prac nie otrzymano możliwych do wykorzystania w niniejszym opracowaniu opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2020 r. poz .11) 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 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;
- 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.”.

Źródło: *Obwieszczenie MZ*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
tamsulozyna (komparator główny) doksazosyna (komparator alternatywny) brak zastosowania silodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa	<p>„Według wytycznych European Association of Urology z 2020 roku, American Urological Association z 2010 roku i NICE z 2010 roku (częściowo uaktualnionych w 2015 roku) w ramach leków blokujących receptory α1-adrenergiczne u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego poza silodosyną zalecane jest stosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfuzosyna, • doksazosyna, • tamsulosyna, • terazosyna, • naftopidil. <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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfuzosyna, • doksazosyna, • tamsulosyna, • terazosyna <p>Alfuzosyna i tamsulosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. Doksazosyna i terazosyna są zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej lub do odpłatności 30%.”</p>	<p>Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Komparatory dla sylodosyny mogą stanowić inne leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, stanowiące istniejącą praktykę w Polsce. (...)</p> <p>Najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi są tamsulosyna i doksazosyna, a ich udział pokrywa 96% całego rynku leków z grupy antagonistów receptora α1-adrenergicznego. (...)</p> <p>Uwzględniając dodatkowo chronologiczne dopuszczenie do obrotu doksazosyny i tamsulosyny oraz zbliżoną skuteczność leków zgodnie z wytycznymi <i>European Association of Urology</i> i <i>American Urological Association</i>, jako główny komparator dla sylodosyny 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 sylodosyny.</p>	

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 α 1-adrenergicznych i inhibitory 5α -reduktazy. Wytyczne EAU 2018 i CUA 2018 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 sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów α 1-adrenergicznych.

Wśród antagonistów receptorów α 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 α 1-adrenergicznych stosowanych w rozroście prostaty ma tamsulosyna i doksazosyna (ponad 96%). Alfuzosyna i terazosyna mają znacznie mniejszy udział w rynku. Można zatem uznać, że tamsulozyna i doksazosyna są głównymi komparatorami dla sylodosyny.

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 sylodosyny (Silodosin Recordati, Recordati) 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).”

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„dorośli mężczyźni z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH)”	„badania przeprowadzone w populacji chorych z ostrym zatrzymaniem moczu” „badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia”	brak uwag
Interwencja	„sylodosyna w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego – 8 mg raz dziennie (lub 4 mg/d u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [CLCR \geq 30 do < 50 ml/min])”	„badania porównujące jedynie różne dawki/sposoby podawania sylodosyny; badania oceniające stosowanie sylodosyny i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych” „badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne”	brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> „tamsulosyna 0,4 mg/d (główny komparator); doksazosyna 4-8 mg/d (komparator alternatywny); brak stosowania sylodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.” 	brak	W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania skuteczności klinicznej SIL z TAM (skuteczność i bezpieczeństwo) oraz SIL z PLC (bezpieczeństwo).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> „zmiana wyn ku kwestionariusza International Prostate Symptom Score; odpowiedź na leczenie na podstawie International Prostate Symptom Score; zmiana wyniku podskali International Prostate Symptom Score dotyczącej przechowywania moczu; zmiana wyniku podskali International Prostate Symptom Score dotyczącej oddawania moczu; zmiana wyników dla poszczególnych pytań kwestionariusza International Prostate Symptom Score; zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego; zmiana objętości wydalanego moczu; zmiana objętości moczu zalegającego po m kcji; 		brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów uroflowmetrycznych; zmiana wielkości prostaty; ocena funkcji seksualnych; jakość życia; zdarzenia niepożądane.” 		
Typ badań	efektywność kliniczna, badania: <ul style="list-style-type: none"> prospektywne; z randomizacją, z grupą kontrolną, z okresem stosowania leczenia w fazie randomizowanej badania ≥ 6 tygodni. efektywność praktyczna: „poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sylodosyny w analizowanej populacji chorych. Włączono badania, w których sylodosynę w analizowanej dawce stosowało > 100 chorych”	„poglądowy i przeglądowy charakter publikacji” „opisy przypadków oraz opinie ekspertów;”	brak uwag
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim;	„brak publikacji pełnotekstowej”	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz stronach internetowych innych agencji HTA: NICE, NCCHTA, SBU, CADTH i SMC. Zastosowane słowa kluczowe uwzględniały nazwę substancji czynnej (sylodosyna) i nazwy handlowe oraz nazwę jednostki chorobowej (rozrost prostaty). Jako datę aktualizacji wyszukiwania podano 2 czerwca 2020 r.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w dniu 8 czerwca 2020 r. uwzględniające bazy Medline via Pubmed, Embase via Ovid i *The Cochrane Library*. W jego ramach odnaleziono 2 badania (Cho 2018, Villa 2018), które powinny zostać uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Zostały one opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny (SIL) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, opisanych w publikacjach: Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019.

W badaniu Chapple 2011 SIL porównywano bezpośrednio z tamsulosyną (TAM) i placebo (PLC), w badaniu Pande 2014, Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 – z TAM, w badaniach Manjunatha 2016 i Manohar 2017 – z TAM i alfuzosyną (ALF), natomiast w badaniu Marks 2009 – z PLC.

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

W celu oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badań Capogrosso 2015 i Montorsi 2016. Dodatkowo w AKL wnioskodawcy opisano również badania Cho 2018 i Villa 2018, odnalezione przez analityków Agencji w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 3 opracowań wtórnych: *MacDonald 2019*, *Brasure 2016* i *Jung 2017*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo			
Ariwicaksono 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- jednośrodkowe (Indonezja); - liczba ramion: 2; - randomizowane; - podwójne zaślepienie; - typu hipotezy – b.d. - okres obserwacji: 12 tyg. (1 tyg. wymywania, 12 tyg. fazy randomizowanej badania); - interwencje: Grupa A: SIL 8 mg/dobę; Grupa B: TAM 0,4 mg/dobę;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH; ▪ wynik kwestionariusza IPSS ≥ 8 pkt; ▪ $Q_{max} = 4-15$ ml/s; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rak prostaty; ▪ brak zgody na leczenie SIL lub TAM; <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 25; Grupa B: 25;	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nie wskazano; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; ▪ maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max});
Manohar 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	- jednośrodkowe (Indie); - liczba ramion: 3; - randomizowane; - podwójne zaślepienie; - typu hipotezy – b.d. - okres obserwacji: 12 tyg.; - interwencje: Grupa A: SIL 8 mg/dobę; Grupa B: TAM 0,4 mg/dobę; Grupa C: ALF 10 mg/dobę;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu BPH, z nieznacznymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami wg IPSS; ▪ $Q_{max} < 15$ ml/s; ▪ wielkość prostaty 25-50 m^3; ▪ objętość moczu zalegająca po mikcji < 100 ml; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie blokerów receptorów alfa1-adrenergicznych w ciągu ostatnich 2 tygodni, stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub fitoterapia; ▪ aktywne zakażenie dróg moczowych, niedrożność ujścia pęcherza z powodu jakiegokolwiek innej przyczyny niż zwężenie cewki moczowej, zwężenie szyi pęcherza moczowego lub zdiagnozowany kamień pęcherzowy, uchyłek cewki moczowej lub pęcherza, pęcherz neurogeny, rak prostaty lub pęcherza, znacząca hipotonia ortostatyczna, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; ▪ jakość życia; ▪ maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); ▪ objętość moczu zalegająca po mikcji; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		przebyta prostatektomia, zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl) <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 103; Grupa B: 103; Grupa C: 103;	
Manjunatha 2016 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego	- jednoośrodkowe (Indie); - liczby ramion: 3; - randomizowane; - bez zaślepienia; - typu hipotezy – b.d. - okres obserwacji: 12 tyg.; - interwencje: Grupa A.: SIL 8 mg/dobę; Grupa B: TAM 0,4 mg/dobę; Grupa C: ALF 10 mg/dobę;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego; ▪ wynik kwestionariusza IPSS ≥ 8 pkt; ▪ Q_{max} 4-15 ml/s i z objętością wydalanego moczu >100 ml; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka niewydolność wątroby lub nerek, zakażenia dróg moczowych, zwężenie cewki moczowej, pęcherz neurogeny, antygen specyficzny dla prostaty ≥ 5 ng/ml, operacja cewki moczowej lub gruczołu krokowego w wywiadzie; ▪ niedociśnienie lub ciężkie nieleczone nadciśnienie, historia niedrożności przełyku lub jelit, historia wielokrotnego nadużywania leków, istotne problemy psychiczne, ciężka choroba lub nowotwór złośliwy, zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QTc (np. hipokaliemia, jednoczesne stosowanie leków przeciwartmicycznych klasy Ia i III, leki przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne itp.), jednoczesne stosowanie inhibitorów 5α-reduktazy i silnego inhibitora cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), prawdopodobieństwo konieczności cewnikowania w ciągu 3 miesięcy <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 30; Grupa B: 30; Grupa C: 30;	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena objawów choroby przy pomocy kwestionariusza IPSS; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); ▪ indywidualna subiektywna ocena objawów IPSS; ▪ jakość życia; ▪ zdarzenia niepożądane;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Natarajan 2015 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- jednoośrodkowe (Indie); - liczba ramion: 2; - randomizowane; - pojedyncze zaślepienie; - typu hipotezy – non-inferiority; - okres obserwacji: 12t tyg.; - interwencje: Grupa A.:SIL 8 mg/dobę; Grupa B: TAM 0,4 mg/dobę;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni w wieku >50 lat z uciążliwymi objawami ze strony dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; ▪ wynik kwestionariusza IPSS > 8 pkt; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy ze strony dróg moczowych bez łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; ▪ ostre zatrzymanie moczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ▪ podwyższony poziom antygenu swoistego dla prostaty (PSA) na początku badania; ▪ poważne współwystępujące zaburzenia ważnych narządów; ▪ stosowanie leków o działaniu antycholinergicznym, androgennym lub estrogenym, innych antagonistów α-adrenergicznych lub leków moczopędnych; ▪ przebyty zabieg chirurgiczny prostaty lub cewki moczowej; ▪ uzależnienie od leków <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 28 Grupa B: 29</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"> ▪ jakość życia; ▪ jakość życia pod kątem funkcji seksualnych; ▪ odpowiedź na leczenie; ▪ zmiana wielkości prostaty; ▪ zmiana przepływu moczu;
<p><i>Pande 2014</i> <u>Źródło finansowania:</u> M/s Cipla Limited, Mumbai</p>	<p>- jednoośrodkowe (Indie), - liczba ramion: 2 - randomizowane, - pojedynczo zaślepienie, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: 12 tyg. - interwencje: Grupa A: SIL 8 mg/dobę; Grupa B: TAM: 0,4 mg/dobę;</p>	<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.; ▪ 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; 	<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); ▪ 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.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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>	
<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 zaślepienie - 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: SIL 8 mg/dobę Grupa B: TAM: 0,4 mg/dobę Grupa C: PLC 	<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 wynik 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>intravesical 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> 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.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Marks 2009</i> <u>(dwa wieloośrodkowe RCT)</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Watson Pharma, Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków: b.d. (USA), - liczba ramion: 2 - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: 12 tyg. (przed tym okresem przeprowadzono 4 tyg. nierandomizowanej fazy wstępnej z placebo) - interwencje: Grupa A: SIL 8 mg/dobę Grupa B: PLC</p>	<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 inhibitorów 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.
skuteczność praktyczna			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Capogrosso 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> - jednoośrodkowe (Włochy); - obserwacyjne; - prospektywne; - okres obserwacji: styczeń – wrzesień 2013; - interwencja: SIL 8 mg/dzień podawana przez 3 miesiące 	<p>Aktywni seksualnie mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N = 137 – ostateczne wyniki przedstawiono dla kohorty 100 pacjentów, 37 wykluczono; średni wiek: 62,7 roku (SD: 12,8; zakres 30-88); średni wskaźnik BMI – 25,3 kg/m² (SD: 3,3; zakres: 18,8-37);</p>	<p><u>Cel badania</u> Ocena wpływu stosowania SIL w dawce na funkcjonowanie seksualne, głównie ejakulację i orgazm;</p>
<i>Montorsi 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (95 ośrodków w 10 krajach Europy); - obserwacyjne; - prospektywne; - interwencja: SIL 8 mg/dzień podawana przez 24 tygodnie 	<p>Chorzy z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wiek ≥ 60 lat; IPSS ≥12 na początku badania;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N = 1 036 średni wiek: 67,8 roku (SD: 5,7);</p>	<p><u>Cel badania</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SIL w populacji pacjentów z objawami ze strony układu moczowego w przebiegu łagodnego przerostu prostaty.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdz. 4.2, 7 i 8 AKL wnioskodawcy.

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 10. 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 wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd wykrycia	Błąd wykluczenia	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowane wyników	
Chapple 2011	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Pande 2014	niskie	niskie	nieznane*	nieznane	wysokie	niskie	niskie
Marks 2009	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Natarajan 2015	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	niskie

Manjunatha 2016	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Manohar 2017	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Ariwicaksono 2019	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

* badanie przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby, tabletki nie były identyczne, jednak pacjenci nie zostali poinformowani o nazwie stosowanego leku

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

- 5 pkt. w skali JADAD - badania Marks 2009 i Manohar 2017;
- 4 pkt. w skali JADAD - badanie Ariwicaksono 2019 (brak opisu metod randomizacji);
- 3 pkt. w skali JADAD - badania Chapple 2011 (brak opisu metod zaślepienia i brak podania przyczyn przerwania badania) i Manjunatha 2016 (brak zaślepienia);
- 2 pkt. w skali JADAD - badanie Pande 2014 (pojedyncze zaślepienie, brak podania przyczyn przerwania badania);
- 1 pkt. w skali JADAD - badanie Natarajan 2015 (brak opisu metody randomizacji, brak zaślepienia, brak podania przyczyn przerwania badania);

Podtyp wszystkich badań wg wytycznych AOTMiT określono jako IIA.

Jednoramienne badania efektywności praktycznej oceniono za pomocą skali NICE. Obydwa badania charakteryzują się umiarkowaną jakością: Capogrosso 2015 - 5/8 pkt, Montorsi 2016 - 7/8 pkt. Szczegółową ocenę przedstawiono w rozdz. 7.3 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zweryfikowali i zgadzają się z przedstawioną oceną jakości badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Obserwowano różnice w kryteriach włączenia chorych. Do badań Chapple 2011 i Marks 2009 włączono chorych z wynikiem kwestionariusza IPSS ≥ 13 pkt, do badań Pande 2014 i Natarajan 2015 – >7 pkt, do badań Manjunatha 2016 i Ariwicaksono 2019 - ≥ 8 pkt, natomiast do badania Manohar 2017 chorych z nieznacznymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami wg IPSS (IPSS ≤ 19 pkt).
- W badaniu Chapple 2011 podano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS i odpowiedź na leczenie na podstawie Q_{max} . Do obliczenia liczb chorych przyjęto liczebność populacji ITT.
- Brak podanych odchyłeń standardowych m.in. dotyczących zmian wyników dla podskal kwestionariusza IPSS dotyczących przechowywania i oddawania moczu w poszczególnych grupach w badaniu Chapple 2011, a także zmian wyników dotyczących skuteczności w badaniach Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019 uniemożliwia analizę porównawczą. W analizie przedstawiono zatem wyniki dostępne w publikacjach z badań. Dodatkowo w badaniu Ariwicaksono 2019 przedstawiono wyniki w zakresie dwóch punktów końcowych w postaci median (z zakresem wartości minimalnych i maksymalnych), a w pozostałych publikacjach w postaci średnich, co również uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej.
- 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.
- W badaniu Manohar 2017 wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla trzech punktów czasowych (1 tydzień, 4 tygodnie, 12 tygodni) jako liczbę chorych z danym zdarzeniem niepożądanym pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi. Z uwagi na możliwość wystąpienia kilku zdarzeń tego samego typu u jednego chorego w różnych punktach czasowych niemożliwe jest uwzględnienie liczby chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie w całym okresie trwania badania. Z tego względu wyniki badania Manohar 2017 przedstawiono w formie opisowej i nie włączono ich do analizy ilościowej.
- W badaniu Manjunatha 2016 zaburzenia ejakulacji wystąpiły u 9 chorych (30%) w grupie sylodosyny. Nie podano informacji o liczbie chorych z tym zdarzeniem w grupie tamsulosyny, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania. W badaniu Natarajan 2015 ból głowy lub niedociśnienie ortostatyczne

wystąpiły u 3 chorych (10,3%) w grupie tamsulosyny. W grupie sylodosyny nie obserwowano niedociśnienia ortostatycznego. Nie podano informacji o liczbie chorych z bólem głowy w grupie sylodosyny, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W 4 badaniach uczestniczyła niewielka (> 100) liczba pacjentów: Pande 2014 - 53 osoby, Natarajan 2015 - 57 osób, Manjunatha 2016 – 90 osób, Ariwicaksono 2019 – 50 osób;
- 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 Pande 2014 przy ocenie punktu końcowego: ocena funkcji seksualnych (pierwszorzędowy punkt końcowy) wykorzystano 6. stopniową skalę, przy czym nie przedstawiono opisu tej skali;
- w badaniach Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019 nie podano informacji o odsetkach chorych w poszczególnych grupach wiekowych;
- średni czas trwania objawów choroby przedstawiono tylko w badaniach Pande 2014 i Natarajan 2015;
- w badaniach Pande 2014 i Natarajan 2015 nie podano informacji o średnim wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score* na początku badania;
- w badaniach *Chapple 2011* i *Pande 2014* nie podano przyczyn przerwania badania w poszczególnych grupach, natomiast w badaniu *Natarajan 2015* nie podano informacji o chorych, którzy ukończyli badanie;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną, ani badań oceniających stosowanie sylodosyny w dawce 4 mg/d w subpopulacji pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR \geq 30 do < 50 ml/min).
- Analizę przedstawiono w zakresie porównania sylodosyny z tamsulosyną (skuteczność i bezpieczeństwo) i placebo (bezpieczeństwo). Nie przedstawiono danych dla porównania z alfuzosyną (badania Manjunatha 2016 i Manohar 2017).
- Badania miały charakter 12 tygodniowych obserwacji, co w kontekście specyfiki choroby i szybko pojawiającego się efektu terapeutycznego leku wpływającego na objawy choroby jest wystarczającym horyzontem czasowym.
- W badaniach analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. intention-to-treat). W badaniu Chapple 2011 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score*, natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Pande 2014 do analizy skuteczności włączono chorych z początkową i co najmniej jedną późniejszą oceną skuteczności, natomiast do analizy bezpieczeństwa – wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Manohar 2017 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u 93/103 chorych w grupie sylodosyny, 89/103 chorych w grupie tamsulosyny i 87/103 chorych w grupie alfuzosyny (pozostali chorzy zostali utraceni z obserwacji lub wycofali się z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniach Marks 2009 i Manjunatha 2016 do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych randomizowanych. W badaniu Natarajan 2015 nie podano informacji w jakiej populacji oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.
- Ze względu na raportowanie różnych punktów końcowych, w niektórych przypadkach nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz dla porównania skuteczności leczenia sylodosyną i tamsulosyną.
- 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.
- W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.

- W odnalezionych najnowszych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy okres obserwacji wynosił 12 tygodni, co biorąc pod uwagę spodziewany okres leczenia, nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności (trwałości) leczenia oraz bezpieczeństwa;
- Pomimo wskazania jako komparator alternatywny doksazosyny (DOKS), w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono żadnych wyników dla porównania SIL z DOKS.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

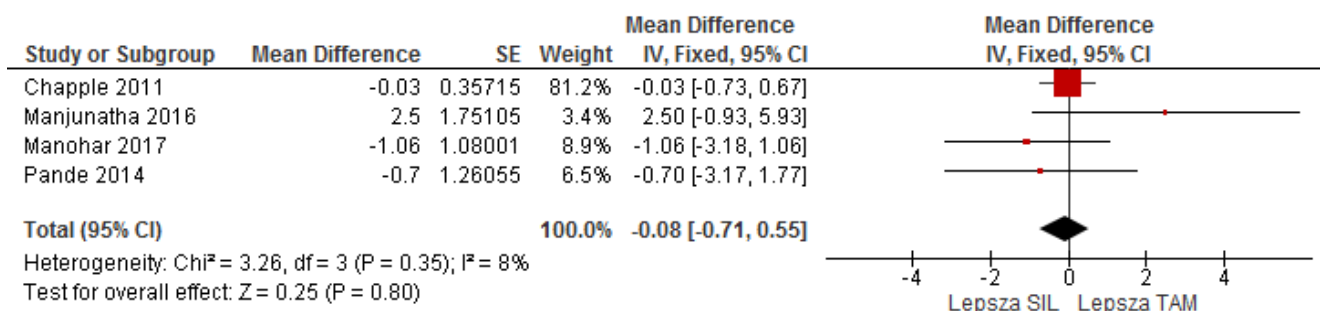
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na fakt, że 6 badań (Ariwicaksono 2019, Manohar 2017, Manjunatha 2016, Natarajan 2015, Pande 2014 i Chapple 2011) z 7 włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiało wyniki porównania interwencji wnioskowanej (SIL) z aktywnym komparatorem (TAM), wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono na ich podstawie. Wyniki 2 badań opisanych w publikacji *Marks 2009* zaprezentowano w kontekście wyników analizy bezpieczeństwa w rozdz. 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa*

Jeżeli były dostępne, poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę meta-analizy badań włączonych do przeglądu.

Zmiana wyniku kwestionariusza *International Prostate Symptom Score (IPSS)*

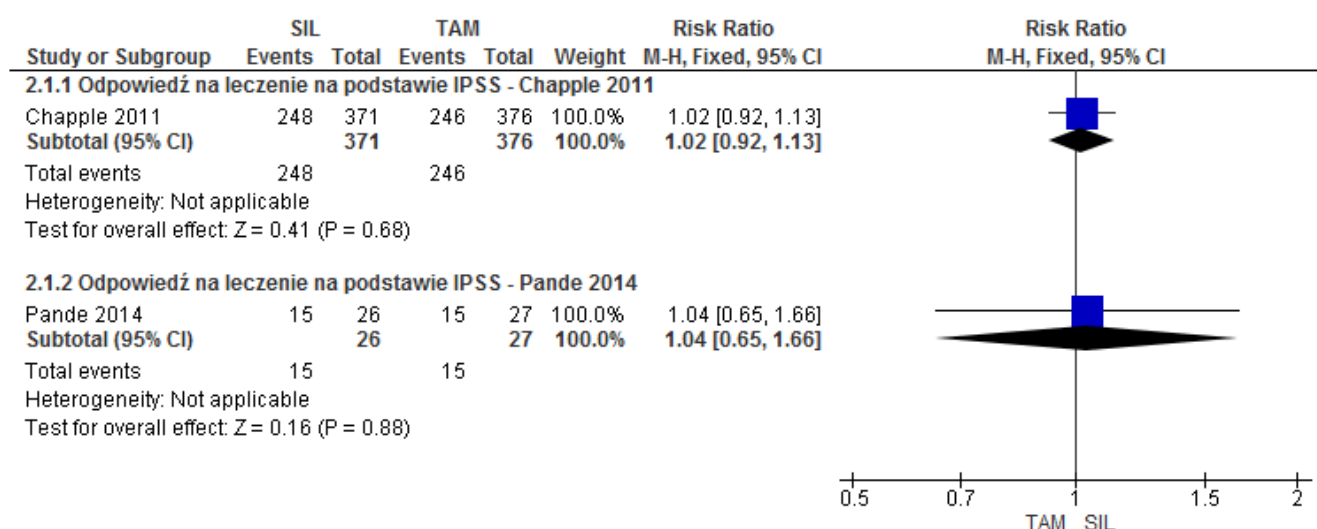


Rysunek 1. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana wyniku kwestionariusza IPSS (MD)

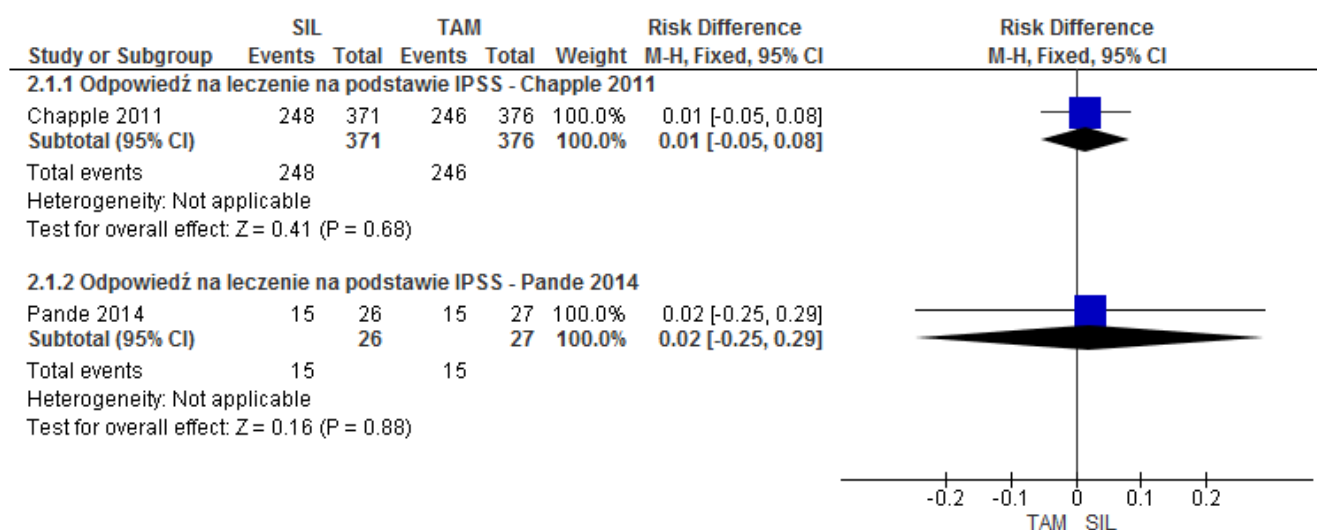
Metaanaliza badań Chapple 2011, Pande 2014, Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana wyniku kwestionariusza IPSS od wartości początkowej była porównywalna w grupach SIL i TAM (MD= -0,08 pkt [95%CI: -0,71; 1,16], p=ns).

W badaniu Ariwicaksono 2019 wyniki dla median wyników kwestionariusza IPSS: mediana na początku badania wynosiła 17 (SIL) i 15 (TAM), a po 12 tygodniach – 10 (SIL) i 9 (TAM). Wyniki wskazują na porównywalną skuteczność SIL i TAM.

Odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS



Rysunek 2. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RR)



Rysunek 3. Analiza skuteczności SIL vs TAM – odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (RD)

W badaniu Chapple 2011 odpowiedź na leczenie na podstawie IPSS (poprawa wyniku kwestionariusza o co najmniej 25%) na koniec badania występowała z porównywalną częstością w grupach SIL i TAM (RR=1,02 [95%CI: 0,92; 1,13], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNT12 tyg.=na).

W badaniu Pande 2014 odsetki chorych całkowicie lub względnie wolnych od objawów (wynik kwestionariusza IPSS <8 pkt) na koniec badania były porównywalne w grupach SIL i TAM (RR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,25; 0,29], p=ns; NNT12 tyg.=na).

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).

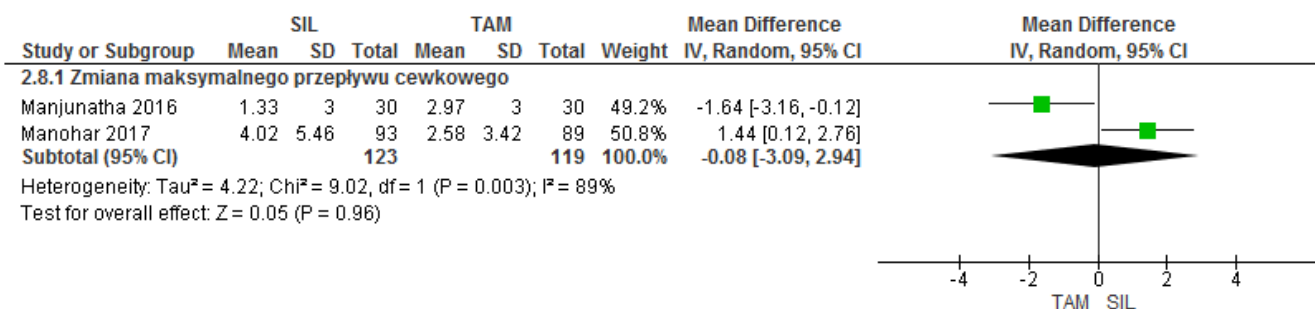
Spadek punktacji w pytaniach 2, 4 i 7 kwestionariusza IPSS świadczy o tym, że w obu ramionach nastąpiło zmniejszenie dolegliwości dotyczących fazy wypełniania pęcherza moczowego spowodowanych przez BPH, przy czym nie podano informacji o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

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 maksymalnego przepływu cewkowego



Rysunek 4. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (MD)

Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana maksymalnego przepływu cewkowego od wartości początkowej była porównywalna w grupach SIL i TAM (MD=-0,08 ml/s [95%CI: -3,09; 2,94], p=ns).

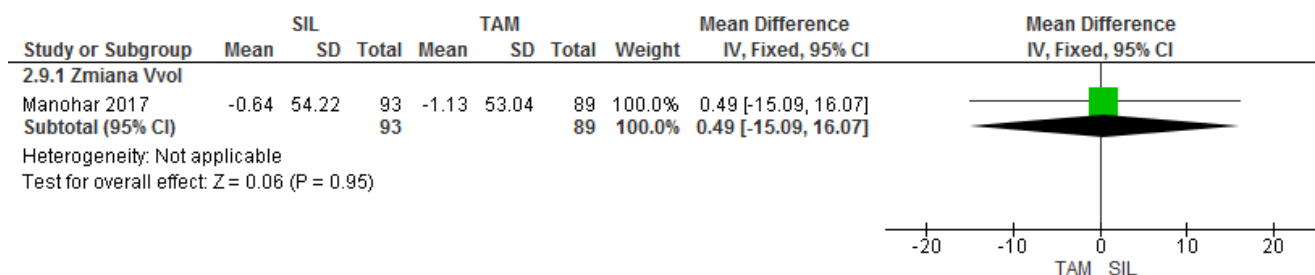
W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach odnotowano zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego. Skorygowana średnia zmiana (ang. *adjusted mean change*) od momentu włączenia do badania do zakończenia obserwacji w 12 tyg. wyniosła +3,77 ml/s w ramieniu SIL i +3,53 ml/s w ramieniu TAM i nie była istotna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

W badaniu Ariwicaksono 2019 przedstawiono zmiany maksymalnego przepływu cewkowego na początku badania i po 12 tygodniach leczenia w postaci median. Mediana Q_{max} na początku badania wynosiła: 10,9 (SIL) i 10,1 (TAM), a po 12 tygodniach: 11,9 (SIL) i 12,1 (TAM).

Odpowiedź na leczenie na podstawie maksymalnego przepływu cewkowego

W badaniu *Chapple 2011* w obu grupach pacjenci podobnie odpowiadali na zastosowane leczenie (zdefiniowane jako zwiększenie Q_{max} ≥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].

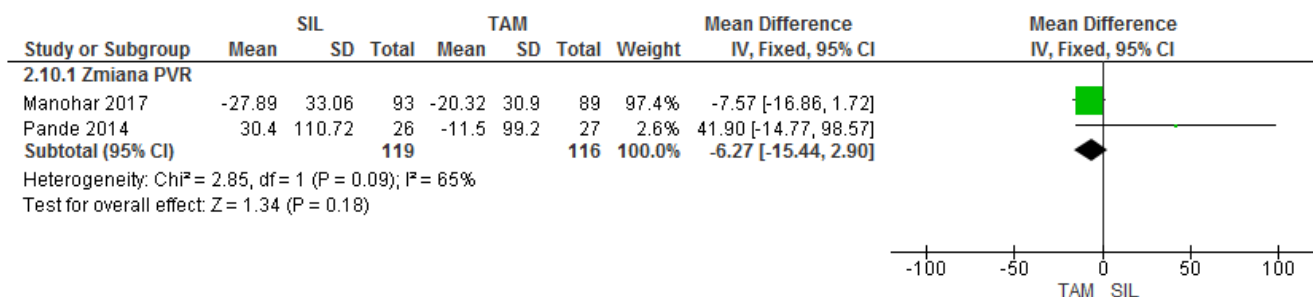
Zmiana objętości wydalanego moczu



Rysunek 5. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości wydalanego moczu (MD)

W badaniu Manohar 2017 zmiana objętości wydalanego moczu od wartości początkowej była porównywalna w grupach SIL i TAM (MD=0,49 ml [95%CI: -15,09; 16,07], p=ns).

Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji



Rysunek 6. Analiza skuteczności SIL vs TAM – zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji (MD)

Metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017 wykazała zbliżoną zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji od wartości początkowej w grupach SIL i TAM (MD=-6,27 ml [95%CI: -15,44; 2,90], p=ns)

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 37 na str. 92 AKL wnioskodawcy.

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.

Ocena funkcji seksualnych

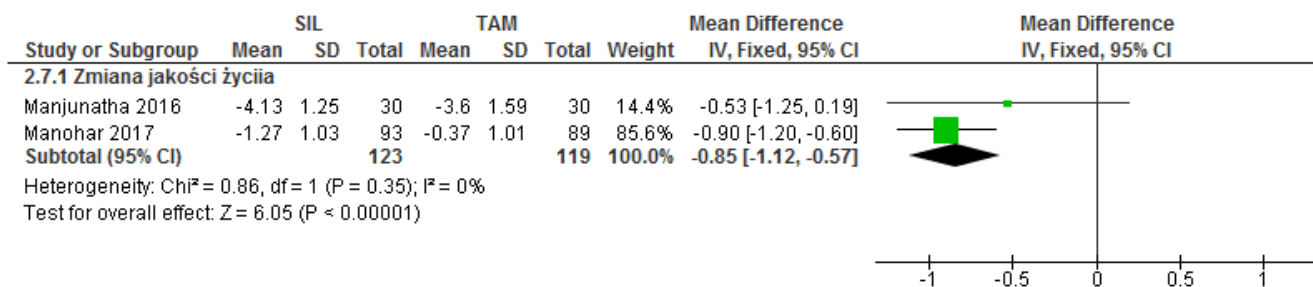
W badaniu *Pande 2014* w ramieniu SIL odnotowano istotne statystycznie (p=0,039) pogorszenie funkcji seksualnych (ocenianych w 6-stopniowej skali, przy czym w publikacji nie przedstawiono opisu wykorzystanej skali) w porównaniu z ramieniem TAM w 12 tyg. obserwacji. Odnotowane pogorszenie funkcji seksualnych 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 12. 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

Jakość życia



Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała IS większą poprawę oceny jakości życia ocenianej na podstawie pytania 8 kwestionariusza IPSS w grupie SIL w porównaniu z grupą TAM (MD=-0,85 pkt [95%CI: -1,12; -0,57], p<0,00001).

W badaniu *Chapple 2011* w obu badanych grupach odnotowano nieistotną statystycznie poprawę jakości życia (ocenianą 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 13. 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*
	Na koniec badania	n=163 (44,0%)	n=168 (44,7%)	ns*
Neutralna (3 pkt. w pyt. 8)	Na początku badania	n=94 (25,3%)	n=103 (27,4%)	ns*
	Na koniec badania	n=82 (22,1%)	n=99 (26,3%)	ns*
Negatywna (4-6 pkt. w pyt. 8)	Na początku badania	n=248 (66,9%)	n=241 (64,1%)	ns*
	Na koniec badania	n=126 (34,0%)	n=109 (29,0%)	ns*

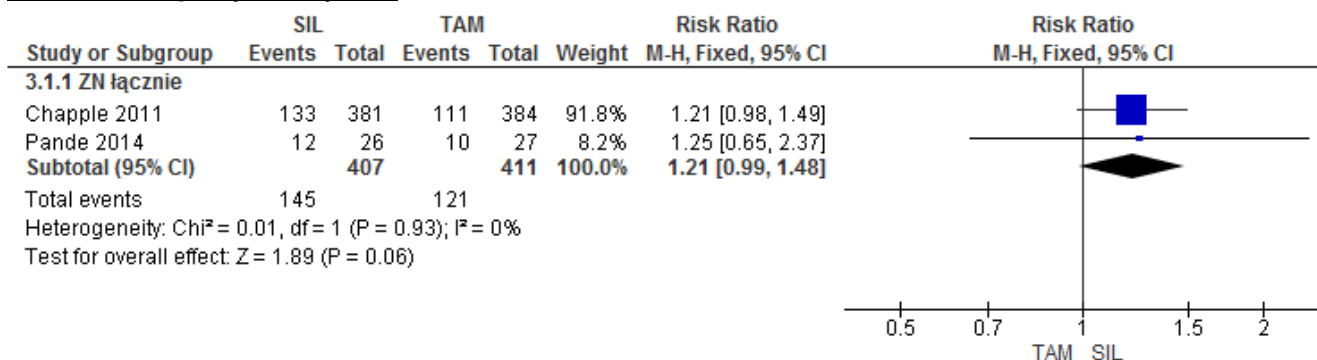
*ns – nieistotne statystycznie, brak podanej wartości liczbowej w publikacji źródłowej

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM oraz dla porównania SIL z PLC po 12 tyg. *follow-up*.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM

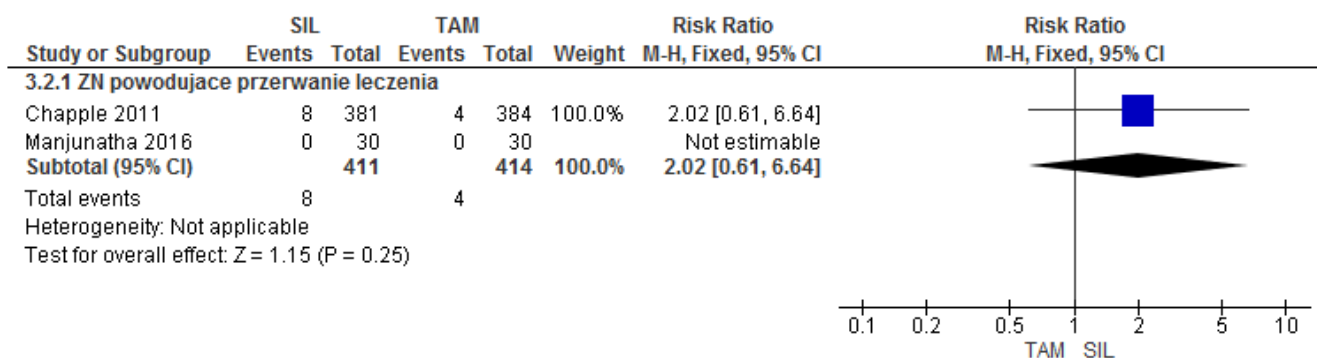
Zdarzenia niepożądane łącznie



Rysunek 7. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane łącznie (RR)

Metaanaliza wyników badań *Chapple 2011* i *Pande 2014* wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach SIL i TAM (RR=1,21 [95%CI: 0,99; 1,48], p=ns).

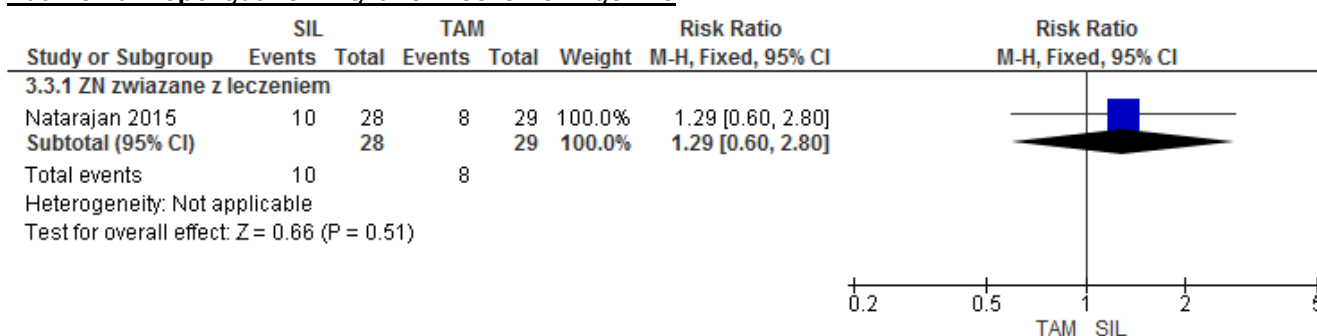
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia



Rysunek 8. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RR)

Metaanaliza badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach SIL i TAM (RR=2,02 [95%CI: 0,61; 6,64], p=ns).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie



Rysunek 9. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR)

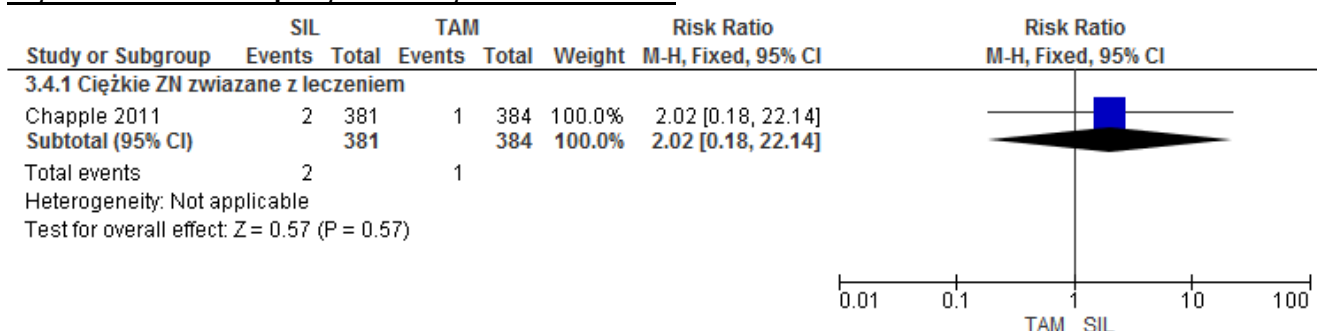
W badaniu Natarajan 2015 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupach SIL i TAM (RR=1,29 [95%CI: 0,60; 2,80], p=ns).

W badaniu Manjunatha 2016 w grupie SIL obserwowano większą niż w grupie TAM liczbę zdarzeń związanych z leczeniem (5 vs 0 zdarzeń) oraz prawdopodobnie i możliwie związanych z leczeniem (odpowiednio: 60 vs 25 zdarzeń oraz 100 vs 51 zdarzeń). Obserwowano także mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie niezwiązanych z leczeniem (13 vs 27 zdarzeń).

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu Chapple 2011 ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 9 z 955 chorych (0,9%; brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem



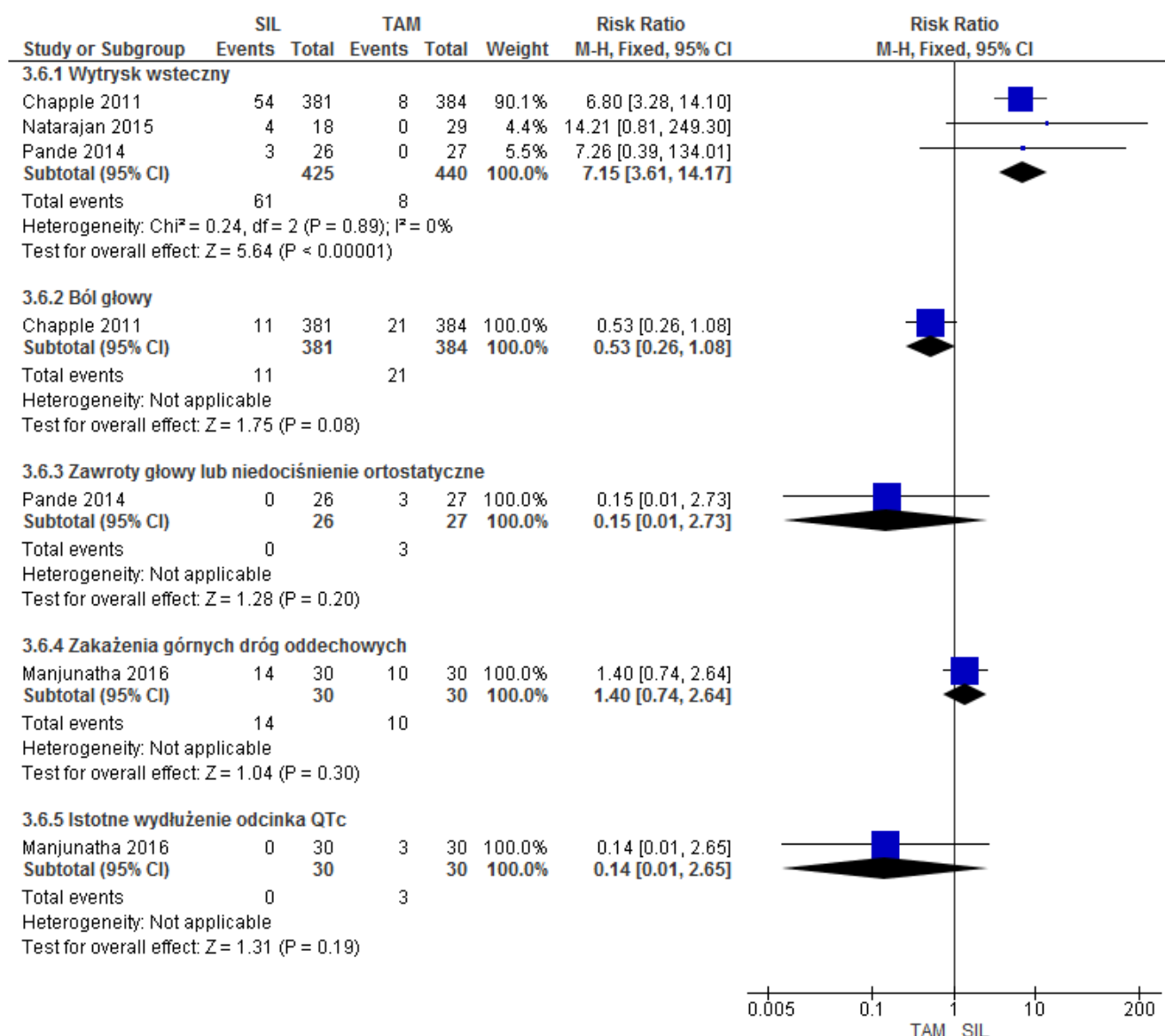
Rysunek 10. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR)

W badaniu Chapple 2011 nie wykazano różnic IS w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między SIL i TAM (RR=2,02 [95%CI: 0,18; 22,14], p=ns;

Zgony

W badaniu Chapple 2011 zgon wystąpił u 2 chorych (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy) i zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem.

Poszczególne zdarzenia niepożądane



Rysunek 11. Analiza bezpieczeństwa SIL vs TAM – poszczególne zdarzenia niepożądane (RR)

Metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014 i Natarajan 2015 wykazała, że wytrysk wsteczny występował IS częściej w grupie SIL niż w grupie TAM (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16], p<0,00001; NNH12 tyg.=7 [95%CI: 6; 11]).

Nie wykazano występowania IS różnic między SIL i TAM dla pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

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

Zdarzenia niepożądane łącznie

Szczegółowe wykresy z wynikami meta-analiz przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy.

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).

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 14. 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 15. 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 16. 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%)		

Rodzaj raportowanych zdarzeń	Badanie	SIL, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR [95% CI]	p
Zawroty głowy	Marks 2009	15/466 (3,22%)	5/457 (1,09%)	2,94 [1,08; 8,03]	0,04
Niedociśnienie ortostatyczne		12/466 (2,58%)	7/457 (1,53%)	1,68 [0,67; 4,23]	0,27
Biegunka		12/466 (2,58%)	6/457 (1,31%)	1,96 [0,74; 5,18]	0,17
Zapalenie nosogardzieli		11/466 (2,36%)	10/457 (2,19%)	1,08 [0,46; 2,52]	0,86
Przekrwienie błony śluzowej nosa		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 sylodosyną (71,5%) niż u chorych kontynuujących leczenie (58,3%). Wytrysk wsteczny również obserwowano częściej wśród chorych rozpoczynających leczenie sylodosyną (31,1%) niż u chorych kontynuujących leczenie (9,6%). Ponadto odsetki chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wytrysku wstecznego były większe wśród chorych rozpoczynających leczenie sylodosyną 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 sylodosyny w badaniu *Chapple 2011*, 204 – do grupy tamsulosyny, a 99 – do grupy placebo.

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

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

U 9 chorych (1,8%) obserwowano łącznie 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wszystkie poza jednym zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem. U jednego chorego wystąpił zawał mięśnia sercowego. Chory był leczony sylodosyną 8 mg podczas fazy randomizowanej badania, w której nie doświadczył

on zdarzeń niepożądanych dotyczących ciśnienia krwi i częstości rytmu serca. Z powodu braku innych czynników ryzyka zdarzenia sercowego, zdarzenie to zostało uznane za mające możliwy związek z zastosowanym leczeniem.

Zgon z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego wystąpił u 1 chorego.

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

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

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

Nie obserwowano istotnych zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}).

4.2.1.3. Skuteczność praktyczna

Capogrosso 2015

W badaniu 72 (72%) chorych uważało, że SIL skutecznie poprawia objawy ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Spośród nich 21 (30%), 26 (35,7%) i 25 (34,3%) twierdziło, że terapia była „wystarczająco”, „całkiem” i „bardzo” skuteczna.

62 (62%) chorych zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie dotyczące dysfunkcji seksualnych związanych z leczeniem, natomiast odpowiednio 34 (34%) i 11 (11%) chorych zgłosiło co najmniej dwa i więcej niż dwie takie zdarzenia. Anejakulację lub hipospermie zgłosiło 71 (71%) chorych. 17 (17%) chorych obserwowało zmniejszenie lub brak odczuwania orgazmu. Zaburzenia erekcji, niski popęd płciowy lub uczucie zmniejszonej męskości zgłosiło 23 (23%) chorych. Wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania leczenia utrzymywały się po odstawieniu leku. Przerwanie leczenia z powodu anejakulacji obserwowano u 7 chorych (7%). Łącznie 28 (28%) chorych przerwało leczenie, w tym 23 (82,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania leczenia oraz 5 (17,9%) z powodu nieskuteczności terapii.

Poniżej przedstawiono wyniki badania dla zmiany wartości kwestionariusza IPSS i International Index of Erectile Function – Orgasmic Function (IIEF-OF).

Tabela 17. Wyniki badania Capogrosso 2015 w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy IPSS i IIEF

	Wartość na początku badania	Wartość na koniec badania	p (95%CI)
IPSS			
Średnia (SD)	16,1 (7,2)	10,9 (6,3)	<0,01 (9,6-12,2)
Zakres	11-35	0-26	
IPSS – przechowywanie moczu			
Średnia (SD)	7,0 (3,7)	4,6 (3,0)	<0,01 (4,0-5,3)
Zakres	4-15	0-12	4-15
IPSS – oddawanie moczu			
Średnia (SD)	9,1 (4,9)	6,3 (4,5)	<0,01 (5,4-7,2)
Zakres	6-20	0-18	
IIEF – funkcje orgazmu			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	2,0 (1,7)	<0,01 (1,6-2,3)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	
IIEF-Q9 – częstość ejakulacji			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	2,0 (1,7)	<0,01 (1,6-2,3)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	

IIEF-Q10 – częstość orgazmu			
Średnia (SD)	4,2 (1,7)	3,6 (1,8)	<0,01 (3,3-4,0)
Zakres	1,0-5,0	1,0-5,0	

W badaniu wykazano korzystną, IS zmianę wyniku IPSS dla wszystkich ocenianych parametrów kwestionariusza IPSS: ogólna, przechowywanie moczu i oddawanie moczu.

Dla kwestionariusza IIEF wykazano IS spadek wartości (pogorszenie) dla ocenianych domen kwestionariusza. „Zmniejszenie wyniku domeny IIEF-OF zaobserwowano u 64 (64%) chorych. 63 (63%) chorych zgłosiło zmniejszenie wyniku IIEF-Q9, przy jednoczesnym zmniejszeniu IIEF-Q10 u 20 (31,7%) chorych. U 21 (21%) chorych obserwowano zmniejszenie wyniku IIEF-Q10, a spośród nich 20 (95,2%) chorych zgłosiło również na jednoczesną redukcję wyniku IIEF-Q9.”

Montorsi 2016

„Średni wynik IPSS chorych na początku badania wynosił 18,9 pkt (SD: 5,0), w tym 397 chorych (38,3%) zgłosiło ciężkie objawy (IPSS≥20 pkt). Średnie wyniki IPSS dotyczące przechowywania i oddawania moczu wynosiły odpowiednio 8,0 pkt (SD: 2,7) i 10,9 pkt (SD: 3,5). (...)

Średnia częstość oddawania moczu zgłoszona w *frequency/volume chart* (FVC) w okresie 24-godzinny wynosiła 10,7 razy (SD: 3,1), z czego 2,4 razy (SD: 1,1) w okresie nocnym. Łącznie 586 (56,6%) chorych zgłaszało częstość oddawania moczu ≥9 na dobę. Łącznie 372 chorych miało nykturię (co najmniej 2 nocne oddawania moczu) na początku badania, w tym 113 chorych – z wielomocz nocny.

Łącznie 209 chorych (20,2%) przyjmowało co najmniej jeden poprzedni lek na LUTS, który stanowiły głównie alfa-blokery (16,5%), inhibitory 5-alfa-reduktazy (4,7%) i ziołolecznictwo (1,6%). Najczęściej zgłaszanym zaburzeniem urologicznym/ seksualnym na początku badania było zaburzenie erekcji (15,5%).

Łącznie 766 pacjentów (77,1%) z populacji FAS (Full Analysis Set, N=1 036) i 655 pacjentów (79,9%) z populacji PP (Per Protocol, chorzy bez większych odstępstw od protokołu) odpowiadało na leczenie po zakończeniu badania.

Łącznie 803 pacjentów (80,8%) z populacji FAS zgłosiło spadek w stosunku do wartości wyjściowej >3 pkt w całkowitym wyniku IPSS. Średni (SD) całkowity wynik IPSS zmniejszył się z 18,9 (4,9) przy wizycie 2 do 10,6 (6,0) na końcu badania, co odpowiada spadkowi o 8,3 (6,1). Średnia (SD) dla podskali IPSS dotyczącej przechowywania moczu zmniejszyła się z 8,1 (2,7) do 4,9 (2,8) (-3,2 [3,0]), natomiast dla podskali IPSS dotyczącej oddawania moczu – zmniejszyła się z 10,8 (3,6) do 5,7 (3,9; -5,1 [4.1]). Średnia (SD) wyniku IPSS dotyczącego jakości życia zmniejszyła się z 4,0 (1,2) do 2,2 (1,4; -1,8 [1,5]). Wszystkie te zmiany w stosunku do wartości początkowych były istotne statystycznie (p<0,001).

Nykturię ocenianą w pytaniu 7 kwestionariusza IPSS raportowano u 85,7% chorych na początku badania i 52,4% chorych na koniec badania. (...)

Dane dotyczące moczu na podstawie *frequency/volume chart* (FVC) na początku badania i po jego zakończeniu były dostępne dla 535 chorych. Średnia częstość oddawania moczu w okresie 24-godzinny, w dzień i w nocy zmniejszyła się odpowiednio z 10,7 (SD: 3,1), 8,4 (SD: 2,6) i 2,4 (SD: 1,1) do 9,3 (SD: 2,9), 7,5 (SD: 2,4) i 2,0 (SD: 1,0) na koniec badania.

Średnia całkowita, dzienna i nocna objętość oddawanego moczu wzrosła odpowiednio z odpowiednio 173,3 ml (SD: 51,3), 165,8 ml (SD: 48,3) i 205,6 ml (SD: 84,9) do odpowiednio 183,3 ml (SD: 55,4), 177,2 ml (SD: 55,7) i 212,2 ml (SD: 83,8) ml (wszystkie zmiany od wartości początkowych: p<0,05).

Stosowanie silodosyny związane było ze zmniejszeniem częstości oddawania moczu w nocy u chorych z nykturią. Nykturia nie występowała po leczeniu u 44% pacjentów bez wielomoczem nocnym oraz u 26% pacjentów z wielomoczem nocnym. (...)

Łącznie obserwowano 587 zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania leczenia u 366 chorych (35,3%). Zgon wystąpił u 2 chorych (0,2%), ale został uznany za niemający związku z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano łącznie u 278 chorych (26,8%), natomiast zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia – u 77 chorych (7,4%).

Jedynym poważnym zdarzeniem, które zostało uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem, były zawroty głowy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi mającymi związek z zastosowanym leczeniem były zaburzenia ejakulacji obserwowane u 185 chorych (17,9%). Inne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły z częstością ≥ 1% pacjentów to: zawroty głowy (1,9%), zaburzenia erekcji (1,5%), biegunka (1,3%)

i ból głowy (1,0%). Choć zaburzenia ejakulacji były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia, to obserwowano je jedynie u 25 chorych (2,4%). Łącznie 5 chorych (0,5%) zgłosiło ostre zatrzymanie moczu niezwiązane z badanym lekiem. Zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia i zabiegu chirurgicznego.”

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Cho 2018

W AKL wnioskodawcy opisano również badanie Cho 2018, odnalezione przez analityków Agencji w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego.

„Badanie Cho 2018 to prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy IV, w którym włączono mężczyzn w wieku ≥ 50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, nokturią (≥ 2 zdarzenia w nocy), z wynikiem kwestionariusza IPSS ≥ 8 oraz wynikiem dotyczącym jakości życia ≥ 3 punktów. Chorzy włączeni do badania przyjmowali SIL w dawce 8 mg raz dziennie przez 12 tygodni.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła zmiana epizodów nokturii.

Ostatecznie w badaniu wzięło udział 135 chorych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 118 chorych (wykluczono 17 chorych dla których wyniki bezpieczeństwa nie zostały potwierdzone).

W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla 112 chorych (populacja FAS, ang. *full analysis set*), z wyłączeniem 6 chorych ze względu na brak danych. W analizie per-protocol (PP) uwzględniono 65 chorych, którzy ukończyli 12-tygodniowy okres badania bez znacznym naruszeń. (...)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności (w zakresie występowania nokturii oraz zmiany wyników kwestionariusza IPSS) oraz wyniki bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

Zarówno po 4, jak i po 12 tygodniach leczenia sylodosyną obserwowano istotną statystycznie redukcję liczby zdarzeń nokturii zarówno w przypadku analizy FAS (4 tygodnie: -0,90 (SD=0,94), $p < 0,0001$; 12 tygodni: -1,12 (SD=1,05), $p < 0,0001$), jak i analizy PP (4 tygodnie: -0,86 (SD=0,79), $p < 0,0001$; 12 tygodni: -1,22 (SD=0,94), $p < 0,0001$) - patrz poniższa tabela.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Cho 2018. Liczba zdarzeń nokturii

	FAS (N=112)	PP (N=65)
Wartość początkowa (SD)	2,86 (0,90)	2,83 (0,90)
4 tydzień (SD)	1,98 (0,94)	1,97 (0,94)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia (SD), p	-0,90 (0,94), $p < 0,0001$	-0,86 (0,79), $p < 0,0001$
12 tydzień (SD)	1,74 (0,95)	1,62 (0,85)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia (SD), p	-1,12 (1,05), $p < 0,0001$	-1,22 (0,94), $p < 0,0001$

Obserwowano również istotną statystycznie zmianę u chorych leczonych SIL w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza IPPS: -7,93 (SD=6,75), $p < 0,0001$;
- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego oddawania moczu (pytania 3, 5, 6): -3,41 (SD=3,64), $p < 0,0001$;
- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego oddawania moczu (pytania 1): -1,29 (SD=1,51), $p < 0,0001$;
- zmiana wyniku w podskali kwestionariusza IPSS dotyczącego przechowywania moczu (pytania 2, 4, 7): -3,22 (3,22), $p < 0,0001$;
- zmiana jakości życia w kwestionariuszu IPSS: -1,26 (SD=1,29), $p < 0,0001$.

W przypadku analizy FAS, 65,18% (73 chorych) uzyskało co najmniej 25% redukcję częstości występowania nokturii oraz 63,39% (71 chorych) uzyskało redukcję wyniku kwestionariusza IPSS. W analizie PP odsetki te wyniosły odpowiednio 73,85% i 72,31%.

Zdarzenia niepożądane u chorych leczonych sylodosyną występowały u 23 chorych (19,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Odnotowano tylko jedno poważne zdarzenie niepożądane (zdarzenie niezwiązane z badanym lekiem). (...)

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

Najczęściej występujące działania niepożądane) wg *ChPL Silodosin Recordati*:

- 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 sylodosyny ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczówki, co zostało uwzględnione w *ChPL Silodosin Recordati*.

Dnia 7.7.2020 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 SIL w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z TAM, zaś w ramach analizy bezpieczeństwa – dodatkowo z PLC. Wyniki analizy skuteczności wskazują, że terapia SIL 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 (pierwszorządowy punkt końcowy) w ramieniu SIL w porównaniu z TAM.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że w przypadku większości parametrów podlegających ocenie w badaniu dla porównania SIL z TAM częściej w grupie SIL 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 SIL niż TAM występował wytrysk wsteczny.

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

W opinii analityków Agencji, oceniana interwencja (SIL) przy porównywalnej do TAM 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 SIL, opisane w *ChPL Silodosin Recordati*). Należy jednak zauważyć, że SIL rzadziej wywołuje niedociśnienie ortostatyczne oraz rzadziej wykazuje wpływ na układ sercowo naczyniowy (ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca) niż TAM. W *ChPL Silodosin Recordati* również podkreślono, że SIL 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 (MacDonald 2019, Brasure 2016, Jung 2017) również podnoszą fakt porównywalności skuteczności klinicznej SIL i TAM oraz zwracają uwagę na zwiększoną częstość występowania zaburzeń wytrysku w grupie SIL niż w grupie TAM. Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z analizy klinicznej wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów stosowania sylodosyny (Silodosin Recordati, ██████████) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u dorosłych mężczyzn, w porównaniu z tamsulosyną i doksazosyną.”

Wnioskodawca wskazał, iż AE została przeprowadzona *de novo*, na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. W AE wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA), w ramach której porównano sylodosynę (SIL) z tamsulosyną (TAM) oraz z doksazosyną (DOKS).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), w rocznym (12 mies.) horyzoncie czasowym. Wnioskodawca zaznaczył, iż „zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

„Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wskazano, iż na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej uznano „porównywalną skuteczność sylodosyny i tamsulosyny, a tym samym, przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy blokerów receptora alfa-adrenergicznego, równą skuteczność sylodosyny i doksazosyny (...).”

Na potrzeby wykonania oszacowań wynikających z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. oceny skumulowanych efektów zdrowotnych, oszacowano wyniki zdrowotne wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia, dla wnioskowanej technologii oraz dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, „którego celem była identyfikacja wykorzystanych jednostkowych wartości użyteczności oraz długofalowych skutków stosowania sylodosyny, tamsulosyny lub doksazosyny w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY, ang. quality adjusted life year) lub lat życia (LYG, ang. life year gained)”. W AE wnioskodawcy, „ze względu na niepewność oszacowań, przyjęto skumulowaną wartość zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu dla najkrótszego horyzontu czasowego (1 rok)”. W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy uwzględniono wartości oszacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę założeniem o porównywalnej skuteczności sylodosyny i komparatorów (tamsulosyny i doksazosyny) założono, iż stosowanie ww. substancji czynnych przez 12 miesięcy pozwala na osiągnięcie tożsamy wartości QALY.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych. Założono, iż „pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych”.

„Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie (PDD, ang. prescribed daily dose).” W AE wnioskodawcy uwzględniono roczną liczbę PDD wynoszącą ██████████.

Wskazano, iż „koszt miesięcznej terapii sylodosyną

Tabela 19. Uwzględnione koszty i założenia

Rodzaj kosztu		Wartość	Źródło
Koszty substancji czynnych			
Sylodosyna	opakowanie 8 mg 30 kapsulek	cena detaliczna: [redacted] dopłata NFZ: [redacted] dopłata pacjenta: [redacted]	założenie wnioskodawcy dokonane na podstawie sprzedaży w innych krajach
	opakowanie 8 mg 90 kapsulek	cena detaliczna: [redacted] dopłata NFZ: [redacted] dopłata pacjenta: [redacted]	
	opakowanie 4 mg 30 kapsulek	cena detaliczna: [redacted] dopłata NFZ: [redacted] dopłata pacjenta: [redacted]	
	średni koszt za PDD	dopłata NFZ: [redacted] dopłata pacjenta: [redacted]	
Tamsulosyna	koszty jednostkowe za opakowania poszczególnych prezentacji	Tab. 38 w AE wnioskodawcy (str. 59-65)	Obwieszczenie MZ (z dnia 20.12.2019 r.)
	średni koszt za PDD	dopłata NFZ: 0,68 PLN dopłata pacjenta: 0,13 PLN	
Doksazosyna	koszty jednostkowe za opakowania poszczególnych prezentacji	Tab. 39 w AE wnioskodawcy (str. 65-70)	
	średni koszt za PDD	dopłata NFZ: 0,61 PLN dopłata pacjenta: 0,18 PLN	
Założenia			
Horyzont czasowy		12 mies.	założenie wnioskodawcy
Roczna liczba PDD		[redacted]	założenie wnioskodawcy
Poziom odpłatności sylodosyny		[redacted]	założenie wnioskodawcy
Udział w rynku poszczególnych opakowań sylodosyny	opakowanie 8 mg 30 kapsulek	[redacted]	założenie wnioskodawcy
	opakowanie 8 mg 90 kapsulek	[redacted]	
	opakowanie 4 mg 30 kapsulek	[redacted]	
Udział w rynku poszczególnych opakowań tamsulosyny		Tab. 38 w AE wnioskodawcy (str. 59-65)	udział PDD poszczególnych opakowań leków na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 19.12.2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za III kwartał 2019 r. (dane za okres: styczeń-wrzesień 2019 r.)
Udział w rynku poszczególnych opakowań doksazosyny		Tab. 39 w AE wnioskodawcy (str. 65-70)	
Wyniki zdrowotne wykorzystane do oszacowań wynikających z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji		0,761 QALY	badanie Ragnarson Tennvall 2006

Dyskontowanie

Ze względu na 12-miesięczny horyzont analizy, w AE wnioskodawcy nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie rocznych kosztów: SIL, TAM, DOKS

Substancja czynna	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa wspólna ()	
	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]
Sylodosyna				
Tamsulosyna				
Doksazosyna				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy NFZ, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, , koszty terapii sylodosyną są niż koszty terapii tamsulosyną lub doksazosyną. W zależności od wariantu () i komparatora, z którym porównywano sylodosynę, PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, , stosowanie sylodosyny jest niż stosowanie tamsulosyny, natomiast w koszt ten jest . Natomiast w odniesieniu do porównania sylodosyny względem doksazosyny, , koszt stosowania sylodosyny jest niż koszt stosowania doksazosyny.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości sylodosyny nad wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, tj. tamsulosyną i doksazosyną, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 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 wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Silodosin Recordati) a kosztem stosowania technologii alternatywnej (produktów leczniczych zawierających tamsulosynę lub doksazosynę), jest równa zero. „Analizę progową dla danego opakowania sylodosyny przeprowadzono przy uwzględnieniu 100% udziału w rynku tego opakowania.”

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 alternatywnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię alternatywną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w AE wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Silodosin Recordati) i dla technologii opcjonalnych (produktów leczniczych zawierających tamsulosynę lub doksazosynę), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe poszczególnych opakowań leku Silodosin Recordati z perspektywy wspólnej:

- w porównaniu z TAM:
 - opakowanie 8 mg, 30 kapsułek: ;
 - opakowanie 8 mg, 90 kapsułek: ;
 - opakowanie 4 mg, 30 kapsułek: ;
- porównaniu z DOKS:

- o opakowanie 8 mg, 30 kapsułek: [REDACTED];
- o opakowanie 8 mg, 90 kapsułek: [REDACTED];
- o opakowanie 4 mg, 30 kapsułek: [REDACTED].

[REDACTED], zarówno w porównaniu z TAM i DOKS, przedstawione oszacowane ceny opakowań 8 mg 30 kapsułek i 8 mg 90 kapsułek są [REDACTED] niż ceny wnioskowane dla leku Silodosin Recordati, natomiast w odniesieniu do opakowania 4 mg 30 kapsułek oszacowane ceny są [REDACTED].

[REDACTED], przedstawione oszacowane ceny opakowań 8 mg 30 kapsułek w porównaniu z TAM i DOKS są [REDACTED] niż ceny wnioskowane. W odniesieniu do opakowania 8 mg 90 kapsułek, w porównaniu do TAM, oszacowana cena jest [REDACTED] niż wnioskowana, a w porównaniu do DOKS – [REDACTED]. Natomiast w odniesieniu do opakowania 4 mg 30 kapsułek, zarówno w porównaniu z TAM i DOKS, przedstawione oszacowane ceny są [REDACTED] niż ceny wnioskowane.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań ceny progowej z perspektywy NFZ, jako uzasadnienie wskazano, iż „ [REDACTED] ”

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano alternatywne udziały w rynku poszczególnych opakowań sylodosyny. „Z uwagi na [REDACTED] ”

„W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (...), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.”

Wartości udziałów produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną sylodosynę, przyjęte w analizie podstawowej AE to 55% dla opakowania 8 mg 30 kapsułek, 35% dla opakowania 8 mg 90 kapsułek oraz 10% dla opakowania 4 mg 30 kapsułek. W analizie wrażliwości alternatywne wartości udziałów dla poszczególnych opakowań przyjęto arbitralnie. W jednym ze scenariuszy wskazano, iż założenia dokonano na podstawie aktualnego udziału dawki 4 mg, jednakże nie przedstawiono źródła tych danych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Scenariusz analizy wrażliwości – dane wejściowe

Scenariusz		Wartość w analizie podstawowej	Wartość parametru testowana w analizie wrażliwości	Źródło
1A	Udziały poszczególnych opakowań SIL w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]	założenie wnioskodawcy
1B			[REDACTED]	założenie wnioskodawcy na podstawie aktualnego udziału dawki 4 mg

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości

Substancja czynna	Perspektywa NFZ ([REDACTED])			Perspektywa wspólna ([REDACTED])		
	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej
Wariant 1A						
Sylodosyna	[REDACTED]			[REDACTED]		

Substancja czynna	Perspektywa NFZ ()			Perspektywa wspólna ()		
	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica rocznych kosztów terapii [PLN]	Zmiana względem analizy podstawowej
Tamsulosyna						
Doksazosyna						
Wariant 1B						
Syldosyna						
Tamsulosyna						
Doksazosyna						

Przy przyjętych założeniach, z perspektywy NFZ, (), w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy ekonomicznej nie ulega zmianie. Natomiast z perspektywy wspólnej wnioskowanie ulega zmianie dla porównania ().

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z TAM i DOKS. Podejście to jest zgodne z podejściem zaprezentowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów, co jest zasadne z uwagi na brak odnalezionych badań, które wykazałyby różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią (syldosyną), a jednym ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów – tamsulosyną. Dla substancji czynnej doksazosyna założono efekt klasy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Kryterium porównania z co najmniej jednym komparatorem zostało spełnione, skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z TAM została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Natomiast w odniesieniu do DOKS, wnioskodawca przy założeniu efektu klasy dla wszystkich aktualnie refundowanych leków z grupy blokerów receptora alfa-adrenergicznego, założył potencjalnie równą skuteczność syldosyny i doksazosyny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Jest to zgodne z zapisami wytycznych HTA AOTMiT oraz wystarczające, 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie przekracza roku, w związku z tym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie jest konieczne uwzględnianie rocznej stopy dyskontowej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	W ramach wyszukiwania użyteczności przeprowadzonego przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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.”

- „Analizowane leki mają inny profil bezpieczeństwa (...), ale nie daje on wprost przesłanek do modelowania zdarzeń w kontekście zyskanych/utraconych lat życia w pełnym zdrowiu. Próby modelowania byłyby obciążone dużym błędem, szczególnie w kontekście istotności poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla określonych grup wiekowych (min. hipotonia ortostatyczna czy wytrysk wsteczny dla chorych w wieku podeszłym). Tym samym w analizie przeprowadzono porównanie kosztów.”
- „Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów 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. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie.”
- „Udział poszczególnych opakowań sylodosyny po wprowadzeniu finansowania przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na podstawie sprzedaży w innych krajach: [redacted]

Zgodnie z danymi

Wnioskodawcy obecnie udział opakowania 4 mg wynosi [redacted]

[redacted] Po wprowadzeniu refundacji, zgodnie z danymi z innych krajów, spodziewany jest [redacted]

Dodatkowo, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana dawka sylodosyny to jedna kapsułka 8 mg na dobę. Dawka 4 mg stosowana powinna być jedynie w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR≥30 do <50 ml/min) jako dawka początkowa. Dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę po tygodniu leczenia, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.”

- „Koszty preparatów tamsulosyny i doksazosyny dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2020 r.¹ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r. Średnie koszty tamsulosyny i doksazosyny oszacowano przy uwzględnieniu udziału PDD poszczególnych opakowań leków na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. (dane na styczeń-wrzesień 2019).”

¹ Obwieszczenie MZ na dzień 1 stycznia 2020 r. zostało opublikowane dnia 20 grudnia 2019 r.

- „W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem sylodosyny, tamsulosyny i doksazosyny przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej Ragnarson Tennvall 2006. Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy sylodosyną, tamsulosyną i doksazosyną w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (...) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto sylodosyny, przy której różnica kosztów sylodosyny i tamsulosyny/doksazosyny wynosi 0.”
- „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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wnioskodawcy nie wykazano przewagi skuteczności wnioskowanej technologii nad wskazanymi technologiami alternatywnymi, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Takie podejście jest zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla sylodosyny wybrano tamsulosynę i doksazosynę, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w pozostałych analizach wnioskodawcy (patrz też rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę, w niniejszej AWA). Wskazano, iż „bazując na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (na podstawie Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami Wartość refundacji cen leków według kodów EAN, dane od marca 2018 do lutego 2019) najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi są tamsulosyna i doksazosyna, a ich udział pokrywa 95% całego rynku leków z grupy antagonistów receptora α 1-adrenergicznego, a zatem leki te można uznać za podstawowe komparatory dla sylodosyny.” W opinii analityków Agencji, zastosowane podejście jest właściwe.

Przyjęta długość horyzontu czasowego (12 miesięcy) pozwala na ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii i jest zgodna z wytycznymi HTA Agencji.

Należy jednak zauważyć, iż w kanadyjskiej rekomendacji refundacyjnej CADTH 2012 (patrz rozdz. 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych, w niniejszej AWA) przytoczono wyniki analizy ekonomicznej odnoszącej się do oceny kosztów stosowania sylodosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Wskazano, iż w analizie tej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym, w której porównano sylodosynę względem tamsulosyny. Uwzględniono wyłącznie koszty leków. Założenia dotyczące wybranej techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego oraz kategorii uwzględnionych kosztów są zbieżne z założeniami dokonanymi w AE wnioskodawcy.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ (obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r.), jednakże ceny produktów leczniczych zawierających tamsulosynę lub doksazosynę nie uległy zmianie, w związku z czym nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

Dane dotyczące udziału w rynku poszczególnych opakowań produktu leczniczego Silodosin Recordati przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, iż wykorzystane źródła nie zostały przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia weryfikacji tych założeń.

Alternatywne udziały w rynku poszczególnych opakowań wnioskowanego leku były testowane w ramach analizy wrażliwości. Testowane wartości maksymalne dla opakowania 4 mg 30 kapsułek wskazano, iż przyjęto na podstawie aktualnego udziału dawki 4 mg, jednakże nie przedstawiono źródła tych danych, co uniemożliwiło ich weryfikację. Pozostałe testowane wartości przyjęto arbitralnie, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie załączył żadnej informacji czy została przeprowadzona walidacja.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odpowiadającej ocenianemu problemowi decyzyjnemu. Dnia 9.07.2020 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne. Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania własnego odnaleźli analizę ekonomiczną dotyczącą produktu leczniczego Urorec (syldosyna) [AE do zlecenia 61/2016 w BIP Agencji], ocenianą przez Agencję [AWA OT.4350.2.2016 do zlecenia 61/2016 w BIP Agencji]. Wskazanie w odnalezionej analizie ekonomicznej było tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantach podstawowym, z perspektywy NFZ, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, [redacted], koszty terapii syldosyną są [redacted] niż koszty terapii tamsulosyną lub doksazosyną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantach podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, [redacted], stosowanie syldosyny jest [redacted] niż stosowanie tamsulosyny, natomiast w [redacted] koszt ten jest [redacted]. Natomiast w odniesieniu do porównania syldosyny względem doksazosyny, [redacted], koszt stosowania syldosyny jest [redacted] niż koszt stosowania doksazosyny.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały w rynku poszczególnych opakowań wnioskowanej technologii. Przy przyjętych założeniach, z perspektywy NFZ, [redacted], w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy ekonomicznej nie ulega zmianie. Natomiast z perspektywy wspólnej wnioskowanie ulega zmianie dla porównania [redacted].

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

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest niepewność dotycząca rzeczywistych udziałów w rynku poszczególnych opakowań syldosyny w przypadku objęcia produktu leczniczego Silodosin Recordati refundacją. Wynika to z faktu, iż przyjęte zarówno w analizie podstawowej i analizie wrażliwości wartości udziałów w rynku poszczególnych opakowań opierają się na założeniach własnych wnioskodawcy (brak weryfikowalnych danych). Ponadto, nie ma wysokiej jakości / długoterminowych danych dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego.

W ramach wyszukiwania wnioskodawcy, nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odpowiadających wnioskowanemu problemowi decyzyjnemu. Natomiast w jednej z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (CADTH 2012), opisaną też w analizach wnioskodawcy, przytoczono wyniki analizy ekonomicznej odnoszącej się do oceny kosztów stosowania syldosyny w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Założenia dotyczące wybranej techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego oraz kategorii uwzględnionych kosztów

przytoczone w rekomendacji CADTH 2012 są zbieżne z założeniami dokonanymi w AE wnioskodawcy. Ponadto, w ramach wyszukiwania kontrolnego Agencji odnaleziono analizę ekonomiczną dotyczącą produktu leczniczego Urorec (sylodosyna), ocenianą przez Agencję [AWA OT.4350.2.2016]. Wskazanie w odnalezionej analizie ekonomicznej, a także założenia dotyczące wybranej techniki analitycznej, długości horyzontu czasowego oraz kategorii uwzględnionych kosztów były tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją silodosyny (Silodosin Recordati, Recordati) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, ang. benign prostatic hyperplasia) u dorosłych mężczyzn.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ze względu na współpłacenie pacjenta. Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wydatki ponoszone przez pacjenta (wyniki w rozdz. 2.13.3. AWB wnioskodawcy).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako lata 2021-2022).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Silodosin Recordati nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Silodosin jest finansowany w ramach grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne, w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Wnioskodawca wskazał, że na podstawie danych NFZ (Uchwała Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.) tamsulosyna i doksazosyna są substancjami o najwyższym udziale w rynku leków z grupy antagonistów receptora α 1-adrenergicznego (95%) i w związku z tym uznano je za podstawowe komparatory dla sylodosyny.

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano wybrane niepewne parametry analizy (rozdz. 2.10. i 2.13. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy mogą być leczeni lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne.

Liczebność populacji docelowej szacowano uwzględniając:

- liczebność populacji przyjmującej leki z grupy limitowej 76.0, oszacowanej na podstawie danych NFZ² dotyczących zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne (do prognozowania liczby chorych w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wykorzystano ekstrapolację liniową);
- liczebność populacji chorych aktualnie leczonych SIL pomimo braku refundacji, przyjętej na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy (do prognozowania liczby chorych w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wykorzystano ekstrapolację logarytmiczną);
- przejmowanie rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przez sylodosynę.

² na podstawie Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na IV kwartały lat 2012-2018 oraz Uchwały Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. (dane na styczeń-wrzesień 2019)

Udział leków refundowanych (doksazosyny, tamsulosyny, terazosyny i alfuzosyny) „przyjęto na poziomie udziałów oszacowanych na podstawie Uchwały Rady NFZ z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r. (dane na styczeń-wrzesień 2019).” Założono stały udział tych leków w rynku w kolejnych latach analizy.

Przyjęto, że SIL będzie przejmować wyłącznie rynek doksazosyny i tamsulosyny (leków o największym udziale PDD (założenie o stosowaniu jednej tabletki dziennie, ang. prescribed daily dose).

Udziały poszczególnych substancji czynnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Udziały poszczególnych substancji czynnych

Substancja czynna	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		2021	2022
syldosyna	0%		
doksazosyna	33,0%		
tamsulosyna	63,2%		
terazosyna	0,4%		
alfuzosyna	3,4%		

„Koszt jednostkowy leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.” (koszty tych leków były jednakowe w wariantach [redacted]).

„Cenę syldosyny przyjęto zgodnie z indeksem leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). W analizie przyjęto udział PDD opakowań zawierających syldosynę w dawkach 8 mg i 4 mg na poziomie odpowiednio [redacted] (zgodnie z danymi sprzedażowymi Wnioskodawcy). Przyjęto równy udział PDD poszczególnych preparatów zawierających tę samą dawkę.” (patrz. ograniczenia analizy). Koszty SIL przedstawiono [redacted]

Jak zaznaczył wnioskodawca [redacted]

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie:

- liczebności populacji chorych leczonych poszczególnymi lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne,
- kosztów i zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne dostępnych w ramach grupy limitowej 76.0 (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna)
- kosztów i zużycia syldosyny.

Wnioskodawca założył, że „pozostałe koszty nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.”

W ramach wariantów skrajnych analizy testowano różne liczebności populacji docelowej (rozdz. 6.2., tab. 25, rozdz. 6.3.2.). „W ramach scenariusza maksymalnego przyjęto udział syldosyny równy [redacted]

W ramach scenariusza minimalnego przyjęto udział syldosyny [redacted]

”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

^A – liczba chorych leczonych sylodosyną pomimo braku jej refundacji – na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy z lat 2013-2018 (dane ekstrapolowane).

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ([redacted]) [PLN]		Perspektywa wspólna ([redacted]) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty SIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałych leków ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty SIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałych leków ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne ^B				
Koszty SIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałych leków ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^A – alfuzosyny, doksazosyny, tamsulosyny, terazosyny

^B – wartości ujemne oznaczają spadek kosztów (oszczędności)

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ będzie związane z [redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał dane NFZ oraz własne. Przyjęty sposób postępowania uznano za zasadny (patrz. rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA). Z uwagi na brak opinii ekspertów w niniejszej AWA nie było możliwe porównanie i jednoznaczna ocena poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT oraz rozporządzeniem MZ ws. wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały SIL określano na podstawie danych Wnioskodawcy oraz założeń własnych. Natomiast, przejmowanie rynku leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne przez SIL w wariantie podstawowym przyjęto arbitralnie. Analitycy Agencji podkreślają brak możliwości sprawdzenia wiarygodności założeń dotyczących udziału SIL w rynku refundowanych leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne ze względu na nieprzekazanie wykorzystywanych źródeł do Agencji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL oraz AE wnioskodawcy jako komparatory wskazano tamsulosynę oraz doksazosynę, podczas gdy w AWB wnioskodawcy uwzględniono dodatkowo terazosynę oraz alfuzosynę (patrz. rozdz. 6.3.1.)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	Lek Silodosin Recordati nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny w aptece na receptę [redacted] (patrz. rozdz. 3.1.2.3. niniejszej AWA)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być włączony do istniejącej już grupy limitowej (76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości.

Ograniczenia analizy na podstawie rozdziału 4. AWB wnioskodawcy:

- „(...) 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 (...)) oraz 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.”
- „Analizę wpływu na budżet 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 sylodosyny. Założono, że pozostałe koszty nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.”

- „Z uwagi na [redacted]”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku tak przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano, że w modelu elektronicznym wnioskodawcy do AWB wskazano wyższą cenę detaliczną produktu leczniczego Silodosin Recordati, niż wskazane w Analizie wpływu na budżet oraz Analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W modelu elektronicznym ceny detaliczne Silodosin Recordati wynoszą: [redacted]

[redacted] Różnica ta nie wpływa na wnioskowanie z AWA.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki analizy (patrz. rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej. Oszacowania wykonano z wykorzystaniem ekstrapolacji liniowej danych NFZ dotyczących zużycia leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne oraz danych Wnioskodawcy dotyczących liczby chorych aktualnie leczonych SIL. Oszacowania dokonywane na podstawie danych sprzedażowych NFZ uznano za zasadne. Natomiast w odniesieniu do liczby chorych aktualnie leczonych SIL, analitycy Agencji nie mieli możliwości sprawdzenia wiarygodności danych źródłowych wykorzystanych do jej szacowania – wnioskodawca nie przedstawił Agencji wykorzystywanych w AWB źródeł opisanych w analizie jako „Dane Wnioskodawcy”.

Przyjęcie udziałów poszczególnych leków w oparciu o dane i założenia własne wnioskodawcy jest związane z wysoką niepewnością wyników AWB. Alternatywne wartości udziałów SIL testowane w ramach analizy wrażliwości również były oparte o założenia. Ponadto, należy mieć na uwadze, że dane dotyczące udziału poszczególnych opakowań SIL w rynku, zostały przyjęte w oparciu o „dane wnioskodawcy”, przy czym wykorzystane źródła nie zostały przedstawione Agencji. W związku z tym, nie było możliwe przeprowadzenie weryfikacji tych założeń.

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.

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów zdarzeń niepożądanych, pomimo, że w swojej analizie w odniesieniu do SIL wskazał, iż „pozytywna decyzja refundacyjna zapewni chorym z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego dostęp do alternatywnej opcji terapeutycznej o innym profilu bezpieczeństwa”.

Uwzględnione w AWB wnioskodawcy ceny są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ ws. leków refundowanych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wykonano analizę wrażliwości w odniesieniu do niepewności głównych parametrów analizy. W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Szczegółowe zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.10. AWB wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry [źródło]	Perspektywa NFZ () ^A [PLN]		Perspektywa wspólna () ^A [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Analiza wariantów skrajnych				
oszacowanie populacji docelowej – liczba chorych kwalifikujących się do leczenia SIL w ramach scenariusza nowego (rozd. 6.2. AWA, tab. 25) [oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych NFZ i własnych]				
Analiza wrażliwości				
Udziały poszczególnych opakowań SIL w scenariuszu nowym [założenia i dane wnioskodawcy]				
Udziały poszczególnych opakowań SIL w scenariuszu istniejącym [założenia wnioskodawcy]				

^A – wartości ujemne oznaczają spadek kosztów (oszczędności)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji


Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Jest to związane

. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego głównie na przyjętych arbitralnie założeniach i danych wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy – lek miałby być dostępny w ramach refundacji aptecznej (na receptę).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania SIL 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://gmmmg.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 15.07.2020 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 29. 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 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Belgia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Bułgaria	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Chorwacja	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Cypr	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Czechy	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Dania	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Estonia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Finlandia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Francja	opak. 8 mg, 30 kaps – poziom refundacji 30% opak. 4 mg, 30 kaps – poziom refundacji 30% opak. 8 mg, 90 kaps – niedostępne w obrocie	bd	NIE
Grecja	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Hiszpania	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Holandia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Irlandia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Islandia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Liechtenstein	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Litwa	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Luksemburg	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Łotwa	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Malta	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Niemcy	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Norwegia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Portugalia	opak. 8 mg, 30 kaps – poziom refundacji 37% opak. 4 mg, 30 kaps – poziom refundacji 37% opak. 8 mg, 90 kaps – niedostępne w obrocie	bd	NIE
Rumunia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Słowacja	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Słowenia	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Szwajcaria	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Szwecja	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Węgry	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Wielka Brytania	Niedostępny w obrocie	nd	nd
Włochy	Niedostępny w obrocie	nd	nd

nd – nie dotyczy, bd – brak danych

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cabomtyx jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi we Francji 30%, w Portugalii – 37%. W żadnym z analizowanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.03.2020 znak: PLR.4500.152.2020.2.MN, PLR.4500.153.2020.2.MN, PLR.4500.154.2020.2.MN (data wpływu do AOTMiT 04.03.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps., kod EAN: 05391519923542;
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923528;
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923535,

we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, w ramach dostępności w aptece na receptę, [REDACTED]

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 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 (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 5α -reduktazy. Wytyczne EAU 2018 i CUA 2018 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, 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 sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z tamsulosyną, zaś w ramach analizy bezpieczeństwa – dodatkowo z placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny (SIL) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, opisanych w publikacjach: Chapple 2011, Pande 2014, Marks 2009, Natarajan 2015, Manjunatha 2016, Manohar 2017 i Ariwicaksono 2019.

Do przeglądu włączono wyniki przedłużonej obserwacji chorych po zakończeniu badania Marks 2009 (publikacja Marks 2009b) oraz po zakończeniu badania Chapple 2011 (publikacja Osman 2015). W celu oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badań Capogrosso 2015 i Montorsi 2016.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że terapia SIL 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 SIL w porównaniu z TAM.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że w przypadku większości parametrów podlegających ocenie w badaniu dla porównania SIL z TAM częściej w grupie SIL 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 SIL niż TAM występował wytrysk wsteczny.

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

W opinii analityków Agencji, oceniana interwencja (SIL) przy porównywalnej do TAM 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 SIL, opisane w ChPL Silodosin Recordati). Należy jednak zauważyć, że SIL rzadziej wywołuje niedociśnienie ortostatyczne oraz rzadziej wykazuje wpływ na układ sercowo naczyniowy (ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca) niż TAM. W ChPL Silodosin Recordati również podkreślono, że SIL 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 (MacDonald 2019, Brasure 2016, Jung 2017) również podnoszą fakt porównywalności skuteczności klinicznej SIL i TAM oraz zwracają uwagę na zwiększoną częstość występowania zaburzeń wytrysku w grupie SIL niż w grupie TAM. Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów stosowania sylodosyny (Silodosin Recordati, ██████████) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u dorosłych mężczyzn, w porównaniu z tamsulosyną i doksazosyną.”

Zastosowaną techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów, w ramach której porównano sylodosynę (SIL) z tamsulosyną (TAM) oraz z doksazosyną (DOKS). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), w rocznym (12 mies.) horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie podstawowym, z perspektywy NFZ, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, ██████████, koszty terapii sylodosyną są ██████████ niż koszty terapii tamsulosyną lub doksazosyną. W zależności od wariantu (██████████) i komparatora, z którym porównywano sylodosynę, ██████████.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariancie podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, ██████████, stosowanie sylodosyny jest ██████████ niż stosowanie tamsulosyny, natomiast w ██████████ koszt ten jest ██████████. Natomiast w odniesieniu do porównania sylodosyny względem doksazosyny, ██████████, koszt stosowania sylodosyny jest ██████████ niż koszt stosowania doksazosyny.

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości sylodosyny nad wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, tj. tamsulosyną i doksazosyną, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe poszczególnych opakowań leku Silodosin Recordati z perspektywy wspólnej:

- w porównaniu z TAM:
 - opakowanie 8 mg 30 kapsulek: _____;
 - opakowanie 8 mg 90 kapsulek: _____;
 - opakowanie 4 mg 30 kapsulek: _____;
- porównaniu z DOKS:
 - opakowanie 8 mg 30 kapsulek: _____;
 - opakowanie 8 mg 90 kapsulek: _____;
 - opakowanie 4 mg 30 kapsulek: _____.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań ceny progowej z perspektywy NFZ, jako uzasadnienie wskazano, iż „ _____”

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) związanych z objęciem refundacją sylodosyny (Silodosin Recordati, Recordati) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, ang. benign prostatic hyperpasia) u dorosłych mężczyzn. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent) ze względu na współpłacenie pacjenta. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ będzie związane z _____

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Uwagi dodatkowe

brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA (o ile wystąpiły) przedstawiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Problem decyzyjny i analiza kliniczna	
Ariwicaksono 2019	Ariwicaksono S. T. C., Prasetyo R. B., Prasadja N., Utomo N. B., Efficacy of silodosin vs tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized clinical trial, International Journal of Applied Pharmaceutics, 2019, 11, Special Issue 6, 101-103
Capogrosso 2015	Capogrosso P, Serino A, Ventimiglia E, Boeri L, Dehò F, Damiano R, Briganti A, Montorsi F, Salonia A. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. Andrology. 2015 Nov;3(6):1076-81
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. Eur Urol. 2011 Mar;59(3):342-52.
Cho 2018	Cho K. J., Lee J. Z., Song Y., S. Choi J. B., Kim D. K., Kim Y. T., Kim J. C., Evaluating the Efficacy and Safety of Silodosin on Nocturia in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Prospective, Open-label, Single-arm, Phase IV Trial, Urology. 2018 Nov;121:153-157
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. Int Urol Nephrol. 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. J Sex Med. 2014 Jun;11(6):1554-66.
Kryst 2008	Kryst P. Choroby gruczołu krokowego [W:] Urologia, podręcznik dla studentów medycyny, red. Borkowski A., PZWL, Warszawa 2008, s.167-182
Manjunatha 2016	Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. Indian J Pharmacol. 2016 Mar-Apr;48(2):134-40
Manohar 2017	Manohar CMS, Nagabhushana M, Karthikeyan VS, Sanjay RP, Kamath AJ, Keshavamurthy R. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH - a double-blind randomized trial. Cent European J Urol. 2017 Jun 30;70(2):148-153
Marks 2009	Marks LS, Gittelmann 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. Journal of Urology 2009 181:6 (2634-2640). Marks LS, Gittelmann 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. J Urol 2013;189: S122-S128. Gittelmann 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 J Urol. 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 J Urol. 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. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011 Jun;14(2):143-8.
Marks 2009b	Marks LS, Gittelmann 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. Urology. 2009 Dec;74(6):1318-22.
Montorsi 2016	Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). Int J Urol. 2016 Jul;23(7):572-9
Natarajan 2015	Silodosin versus tamsulosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia-Our experience. IOSR Journal Of Pharmacy. Volume 5, Issue 6 (June 2015), PP. 08-10
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. World J Urol. 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, Oe ke M: Open-label, 9-month extension study investigating the Uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH, World J Urol. 2015 May;33(5):697-706.
Pande 2014	Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. Indian J Pharmacol. 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 α 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 2018	Nickel JC, Aaron L, Barkin J, Elterman D, Nachabé M, Zorn KC. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. <i>Can Urol Assoc J.</i> 2018 Oct;12(10):303-312
EAU 2018	S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen, Guidelines Associates: M. Karavitakis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakalis, R. Umbach. Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology 2020.
HAS 2015	<i>Haut Autorité de Santé, Commission de la Transparence avis 21 octobre 2015, Urorec 4 mg, Urorec 8 mg</i>
HAS 2015 (2)	<i>Haut Autorité de Santé, Commission de la Transparence avis 21 octobre 2015, Silodyx 4 mg, Silodyx 8 mg</i>
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

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, [REDACTED], Warszawa, 2020;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, [REDACTED], Warszawa, 2020;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, [REDACTED], Warszawa, 2020;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Silodosin Recordati (silodosinum), stosowanego w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, [REDACTED], Warszawa, 2020;
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Silodosin Recordati (silodosinum) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.7.2020.KP.2;