



## **Rekomendacja nr 49/2020**

**z dnia 1 września 2020 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Silodosin Recordati (silodosinum) we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 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 istniejącej grupie limitowej, z [REDACTED] dla pacjentów pod warunkiem, że koszty dla płatnika publicznego i pacjenta nie będą wyższe, niż najtańszych preparatów tamsulosyny lub alfuzosyny.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem, że koszty dla płatnika publicznego i pacjenta nie będą wyższe, niż najtańszych preparatów tamsulosyny lub alfuzosyny.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy uwzględniono m.in. wyniki 6 badań RCT porównujących skuteczność kliniczną sylodosyny (SIL) z tamsulozyną (TAM) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. 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 istotne statystycznie pogorszenie funkcji seksualnych (pierwszorządowy punkt końcowy) w ramieniu SIL w porównaniu z TAM.

W ramach oceny profilu 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 ortostacyjne. 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 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 ortostacyjne 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 Agencji, może mieć znaczenie dla wybranych grup pacjentów przy podejmowaniu decyzji o wyborze konkretnego leku z grupy antagonistów receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych.

Wyniki odnalezionych badań dotyczących skuteczności praktycznej oraz opracowań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z analizy klinicznej wnioskodawcy.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie SIL z jednym z wybranych aktywnych komparatorów (TAM), natomiast nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie SIL z drugim aktywnym komparatorem – doksazosyną, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej oceny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ, [redacted], koszty terapii sylodosyną są [redacted] niż koszty terapii tamsulosyną lub doksazosyną. W zależności od wariantu ([redacted]) i komparatora, z którym porównywano sylodosynę, [redacted]. Z perspektywy wspólnej, [redacted], stosowanie sylodosyny jest [redacted] niż stosowanie tamsulosyny, natomiast [redacted] koszt ten jest [redacted]. W odniesieniu do porównania sylodosyny względem doksazosyny, [redacted], koszt stosowania sylodosyny jest [redacted] niż koszt stosowania doksazosyny.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest niepewność dotycząca rzeczywistych udziałów w rynku poszczególnych opakowań sylodosyny 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.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ może być związane [redacted]

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

Reasumując, mając na uwadze, że oceniany lek stanowi opcję terapeutyczną o podobnej skuteczności, jednak wykazuje różnice w zakresie profilu bezpieczeństwa w stosunku do już refundowanych dwóch wysoce selektywnych inhibitorów receptorów alfa-1 A adrenergicznych, tj. tamsulosyny i alfuzosyny, co może mieć znaczenie dla określonych populacji pacjentów, zasadnym jest objęcie go refundacją na zasadach analogicznych jak tamsulosyna i alfuzosyna (odpłatność ryczałtowa), pod warunkiem, że koszty dla płatnika publicznego i pacjenta nie będą wyższe, niż w przypadku najtańszych preparatów tamsulosyny i alfuzosyny. Powyższe wynika z faktu, że w ramach oceny leku nie wykazano przewagi skuteczności klinicznej sylodosyny nad tamsulosyną. Ponadto, w opinii Agencji spełnienie powyższego warunku finansowania ocenianej technologii [redacted].

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 90 kaps., kod EAN: 05391519923542 - proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 8 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923535 - proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Silodosin Recordati (silodosinum), kapsułki twarde, 4 mg, 30 kaps., kod EAN: 05391519923528 - proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne. Deklarowany poziom odpłatności: [redacted].

### Problem zdrowotny

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

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest wynikiem trzech różnych procesów patologicznych: powstania guzków gruczołowych, rozlanego powiększenia właściwej strefy przejściowej gruczołu lub 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. 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. Krwimocz w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zdarza się stosunkowo rzadko.

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starzejących 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.

Odnosząc się do rokowania – przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Może to doprowadzić do zastoju moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych, co 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie odnalezionych wytycznych można uznać, że komparatorami dla sylodosyny w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są inne leki z grupy antagonistów receptorów  $\alpha 1$ -adrenergicznych (alfuzosyna, terazosyna, doksazosyna i tamsulozyna).

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

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał: tamsulozynę (komparator główny), doksazosynę (komparator alternatywny) oraz brak zastosowania sylodosyny (stosowanie placebo) – na potrzeby analizy bezpieczeństwa.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz informację na temat leków refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu, potencjalnymi komparatorami dla ocenianej technologii są: alfuzosyna, terazosyna, doksazosyna i tamsulozyna.

Zgodnie z danymi NFZ (komunikaty DGL) największy udział w refundacji wśród inhibitorów receptorów  $\alpha 1$ -adrenergicznych stosowanych w rozroście prostaty ma tamsulosyna i doksazosyna (ponad 96%). Alfuzosyna i terazosyna mają znacznie mniejszy udział w rynku. Można zatem przyjąć, że tamsulozyna i doksazosyna są głównymi komparatorami dla sylodosyny.

Tym samym wybór komparatorów przez wnioskodawcę można uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sylodosyna jest wysoce selektywna wobec receptorów  $\alpha 1A$ -adrenergicznych zlokalizowanych głównie w ludzkim gruczole krokowym, podstawie pęcherza, szyjce pęcherza, torebce stercza i części stercowej moczowodu. Blokada tych receptorów  $\alpha 1A$ -adrenergicznych powoduje rozluźnienie mięśni gładkich w tych tkankach, co zmniejsza opór podpęcherzowy, bez wpływu na kurczliwość mięśni gładkich wypieracza. Powoduje to poprawę objawów w fazie gromadzenia moczu (podrażnieniowych) i fazie wydalania moczu (zaporowych), powiązanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (objawy ze strony dolnych dróg moczowych, ang. Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS). Sylodosyna wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do receptorów  $\alpha 1B$ -adrenergicznych, zlokalizowanych głównie w układzie krążenia. Wykazano in vitro, że stosunek wiązania  $\alpha 1A:\alpha 1B$  sylodosyny (162:1) jest niezwykle wysoki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Silodosin Recordati, sylodosyna jest wskazana w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Oceniane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla leku Silodosin Recordati.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca uwzględnił 7 pierwotnych badań z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sylodosyny (SIL) w populacji chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w których SIL porównywano bezpośrednio z tamsulosyną (TAM) i placebo (PLC) (Chapple 2011), z TAM (Pande 2014, Natarajan 2015 i Ariwicaksono 2019), z TAM i alfuzosyną (ALF) (Manjunatha 2016 i Manohar 2017) oraz z PLC (Marks 2009).

- Chapple 2011 - wieloośrodkowe (11 krajów w Europie), trzyramienne, randomizowane, podwójne zaślepienie. Typ hipotezy: *superiority* w stosunku do placebo, *non-inferiority* w stosunku do tamsulosyny. Okres obserwacji: 12 tyg. (przed tym okresem przeprowadzono

14 dni okresu wymywania (ang. wash-out) i 4 tyg. nierandomizowanej fazy wstępnej z placebo). Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 381, Grupa B/TAM: 384, Grupa C/PLC: 190. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała nieznanne ryzyko w domenie zaślepienie oceny wyników i niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.

- Pande 2014 - jednośrodkowe (Indie), dwuramiennie, randomizowane, pojedynczo zaślepienie. Typ hipotezy: brak danych. Okres obserwacji: 12 tyg. Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 32, Grupa B/TAM: 29. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała wysokie ryzyko w domenie kompletność danych, nieznanne w domenach zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, zaślepienie oceny wyników oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- Marks 2009 – brak danych o licznie ośrodków (USA), dwuramiennie, randomizowane, podwójne zaślepienie. Typ hipotezy: *superiority*. Okres obserwacji: 12 tyg. (przed tym okresem przeprowadzono 4 tyg. nierandomizowanej fazy wstępnej z placebo). Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 466, Grupa B/PLC: 457. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook nieznanne ryzyko w domenach ukrycie kodu alokacji i zaślepienie oceny wyników oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- Natarajan 2015 - jednośrodkowe (Indie), dwuramiennie, randomizowane, pojedynczo zaślepienie. Typ hipotezy: *non-inferiority*. Okres obserwacji: 12 tyg. Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 28, Grupa B/TAM: 29. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała wysokie ryzyko w domenie zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, nieznanne w domenach ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników, kompletność danych oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- Manjunatha 2016 - jednośrodkowe (Indie), trzyramienne, randomizowane, bez zaślepienia. Typ hipotezy: brak danych. Okres obserwacji: 12 tyg. Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 30, Grupa B/TAM: 30, Grupa C/ALF: 30. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała wysokie ryzyko w domenie zaślepienie pacjentów i personelu medycznego, nieznanne w domenach ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- Manohar 2017 - jednośrodkowe (Indie), trzyramienne, randomizowane, podwójne zaślepienie. Typ hipotezy: brak danych. Okres obserwacji: 12 tyg. Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 103, Grupa B/TAM: 103, Grupa C/ALF: 103. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała nieznanne ryzyko w domenie zaślepienie oceny wyników oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach.
- Ariwicaksono 2019 - jednośrodkowe (Indonezja), dwuramiennie, randomizowane, podwójne zaślepienie. Typ hipotezy: brak danych. Okres obserwacji: 12 tyg. (1 tyg. wymywania, 12 tyg. fazy randomizowanej badania). Liczba pacjentów: Grupa A/SIL: 25, Grupa B/TAM: 25. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała nieznanne w domenach ukrycie kodu alokacji, zaślepienie oceny wyników oraz niskie ryzyko w pozostałych analizowanych domenach

W celu oceny skuteczności praktycznej sylodosyny przedstawiono wyniki badań:

- Capogrosso 2015 - jednośrodkowe (Włochy), obserwacyjne, prospektywne. Okres obserwacji: styczeń – wrzesień 2013. Liczba pacjentów: N = 137 – ostateczne wyniki przedstawiono dla kohorty 100 pacjentów, 37 wykluczono. Badanie oceniono na 5/8 pkt wg skali NICE.

- Montorsi 2016 - wieloośrodkowe (95 ośrodków w 10 krajach Europy), obserwacyjne, prospektywne. Okres terapii: 24 tyg. Liczba pacjentów: N = 1 036. Badanie oceniono na 7/8 pkt wg skali NICE.

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy opisano również badania Cho 2018 i Villa 2018, odnalezione w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji:

- Cho 2018 - wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne badanie fazy IV, w którym włączono mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, nokturią ( $\geq 2$  zdarzenia w nocy), z wynikiem kwestionariusza IPSS  $\geq 8$  oraz wynikiem dotyczącym jakości życia  $\geq 3$  punktów. Chorzy włączeni do badania przyjmowali SIL w dawce 8 mg raz dziennie przez 12 tygodni. 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 klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 3 opracowań wtórnych: MacDonald 2019, Brasure 2016 i Jung 2017, przy czym w niniejszej analizie przedstawiono jedynie podsumowanie wyników i wnioski z ww. przeglądów systematycznych.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale/kwestionariusze medyczne:

- międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom prostaty (ang. *international prostate symptom score*, IPSS) – kwestionariusz zawiera łącznie 8 pytań. Pytania nr 1, 3, 5 i 6 dotyczą objawów w fazie opróżniania pęcherza moczowego, pytania nr 2, 4 i 7 dotyczą objawów w fazie wypełniania. Odpowiedzi na pytania nr 1-7 punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik w pytaniach nr 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. Pytanie nr 8 dotyczy oceny jakości życia tj. określenia samopoczucia i jest punktowane od 0 (odpowieź doskonale) do 6 (odpowieź nie do zniesienia);
- indeks funkcji seksualnych mężczyzn (ang. *International Index of Erectile Function*, IIEF) – narzędzie do oceny funkcji seksualnych u mężczyzn, stosowane m.in. w diagnostyce zaburzeń erekcji. Kwestionariusz składa się z 5 domen (15 pytań, dotyczących: erekcji, orgazmu, pożądania seksualnego, satysfakcji ze stosunku seksualnego i ogólnego zadowolenia z życia seksualnego). W interpretacji skali IIEF uzyskanie liczby 6–10 pkt. wskazuje na ciężkie zaburzenia, 11–16 pkt. – na umiarkowane, 17–25 pkt. – na lekkie (łagodne) zaburzenia, 26–30 pkt. – na brak zaburzeń. W analizie przedstawiono m.in. wyniki dotyczące odp. na pytania 9 i 10 kwestionariusza, maksymalna liczba punktów: 30, większa wartość odzwierciedla lepszą kontrolę objawów.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- NNH – ang. *ang. number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

### Skuteczność

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono na podstawie 6 badań (Ariwicaksono 2019, Manohar 2017, Manjunatha 2016, Natarajan 2015, Pande 2014 i Chapple 2011) z 7 włączonych do przeglądu

systematycznego wnioskodawcy, z uwagi na fakt, że dotyczyły one porównania interwencji wnioskowanej (SIL) z aktywnym komparatorem (TAM). Odstąpiono od przedstawiania wyników badania Marks 2009, gdyż dotyczyło porównania SIL względem PLC.

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy badań włączonych do przeglądu dla tych punktów końcowych, dla których wyniki metaanalizy były dostępne.

- Zmiana wyniku kwestionariusza International Prostate Symptom Score (IPSS)

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. Jednak wynik nie był istotny statystycznie.

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

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, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

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, ale nie osiągnęły istotności statystycznej.

- 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

Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała, że zmiana maksymalnego przepływu cewkowego od wartości początkowej była porównywalna w grupach SIL i TAM, różnica nie była znamienna statystycznie.

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 Qmax 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 Qmax  $\geq 30\%$  od momentu włączenia do badania) – w ramieniu SIL odpowiedź zanotowano u 46,6% osób, zaś w ramieniu TAM – u 46,5% w 12 tyg. obserwacji. Różnica nie była istotna statystycznie.

- Zmiana objętości wydalanego moczu

W badaniu Manohar 2017 zmiana objętości wydalanego moczu od wartości początkowej była porównywalna w grupach SIL i TAM, zanotowana różnica nie była istotna statystycznie.

- Zmiana objętości moczu zalegającego po mikcji

Metaanaliza wyników badań Pande 2014 i Manohar 2017 wykazała zbliżoną zmianę objętości moczu zalegającego po mikcji od wartości początkowej w grupach SIL i TAM, zanotowana różnica nie była istotna statystycznie.

- 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.

- 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 (wskazano wartość parametru p-value,  $p=0,039$ ) 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.

- Jakość życia

Metaanaliza wyników badań Manjunatha 2016 i Manohar 2017 wykazała istotną statystycznie większą poprawę 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.

### *Bezpieczeństwo*

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM oraz dla porównania SIL z PLC po 12 tyg. follow-up. Ponadto przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej 9-miesięcznej fazy open-label badania Marks 2009 (publikacja Marks 2009b) oraz badania Chapple 2011 (publikacja Osman 2015).

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z TAM

- Zdarzenia niepożądane łącznie  
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011 i Pande 2014 wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały ze zbliżoną częstością w grupach SIL i TAM, wynik nie był istotny statystycznie.
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia  
Metaanaliza badań Chapple 2011 i Manjunatha 2016 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach SIL i TAM, nie odnotowano istotności statystycznej.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie  
W badaniu Natarajan 2015 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupach SIL i TAM, wynik nie osiągnął istotności statystycznej.  
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 możliwe związane 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  
W badaniu Chapple 2011 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między SIL i TAM.
- Zgony  
W badaniu Chapple 2011 zgon odnotowano w 2 przypadkach (brak danych dotyczących przydziału chorych do grupy) i zostały uznane za niemające związku z zastosowanym leczeniem.
- Poszczególne zdarzenia niepożądane  
Metaanaliza wyników badań Chapple 2011, Pande 2014 i Natarajan 2015 wykazała, że wytrysk wsteczny występował istotnie statystycznie 7,15 razy częściej w grupie SIL niż w grupie TAM (RR=7,15 [95%CI: 3,61; 14,17]; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,16]; NNH12 tyg.=7 [95%CI: 6; 11]).

Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy 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);
- 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);
- 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).

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SIL z PLC

- Zdarzenia niepożądane łącznie

Metaanaliza 2 badań (Chapple 2011 i Marks 2009) wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie 1,48 razy częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=1,48 [95%CI: 1,30-1,69]).

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.

Wyniki badania Marks 2009 wskazują, że ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w ramieniu SIL niż w ramieniu.

- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Metaanaliza 2 badań (Chapple 2011 i Marks 2009) wykazała, że zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie 2,48 razy częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=2,48 [95%CI: 1,35; 4,69]). 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%).

- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

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.

- Poszczególne zdarzenia niepożądane

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

- wytrysk wsteczny występował istotnie statystycznie 24,79 razy częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC (RR=24,70 [95%CI: 11,18; 54,55]),
- ból głowy występował nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC.

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] i RR=9,81 [95%CI: 1,26; 76,30]). W badaniu Marks 2009 raportowano także, że niedociśnienie ortostatyczne, biegunka i zapalenie nosogardzieli występowały nieistotnie statystycznie częściej w ramieniu SIL niż w ramieniu PLC.

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

- o 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);
- o 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);
- o 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).

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań

Ponadto 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 czynności 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 wywołanych 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 (Qmax).

#### Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

##### 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 hipospermię 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.

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

Dla kwestionariusza IIEF wykazano istotny statystycznie 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 $\geq$ 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  $\geq$ 9 na dobę. Łącznie 372 chorych miało nykturię (co najmniej 2 nocne oddawania moczu) na początku badania, w tym 113 chorych – z wielomoczem nocnym.

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 oddawania moczu określone 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-godzinnym, 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 sylodosyny związane było ze zmniejszeniem częstości oddawania moczu w nocy u chorych z nykturią. Nykturia nie występowała po leczeniu u 44% pacjentów bez wielomoczu nocnego 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  $\geq 1\%$  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 przerywania leczenia i zabiegu chirurgicznego.

#### Cho 2018

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. (...)

Zarówno po 4, jak i po 12 tygodniach leczenia sylodosyną obserwowano istotną statystycznie redukcję liczby zdarzeń nykturii 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),  $p < 0,0001$ ).

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 (pytanie 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).

#### Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych

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.

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Silodosin Recordati działania niepożądane 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.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – odnaleziono komunikat dotyczący związku sylodosyny ze śródoperacyjnym zespołem wiotkiej tęczęwki, co zostało uwzględnione w ChPL Silodosin Recordati.
- Na stronach Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) i Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ocenianego leku.

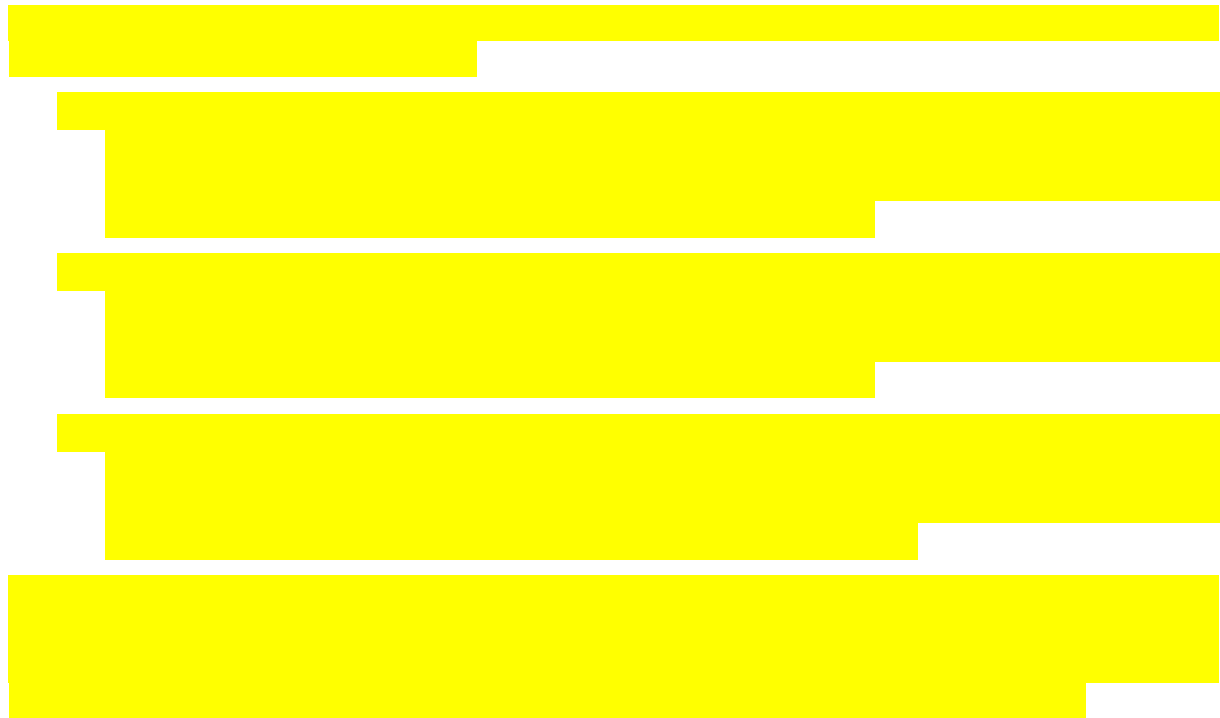
#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównywano sylodosynę z doksazosyną, która została wybrana przez wnioskodawcę jako komparator.

- Analizę wnioskodawcy 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 opinii wnioskodawcy, w kontekście specyfiki choroby i szybko pojawiającego się efektu terapeutycznego leku wpływającego na objawy choroby jest wystarczającym horyzontem czasowym. Jednak w opinii Agencji, biorąc pod uwagę spodziewany okres leczenia, wskazany horyzont czasowy nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności (trwałości) leczenia oraz bezpieczeństwa;
- Ze względu na raportowanie różnych punktów końcowych, w niektórych przypadkach nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz dla porównania skuteczności leczenia sylodosyną i tamsulosyną.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)*



Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny kosztów stosowania sylodosyny (produkt leczniczy Silodosin Recordati, [redacted]) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u dorosłych mężczyzn zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA), w której porównano sylodosynę (SIL) z tamsulosyną (TAM) oraz z doksazosyną (DOKS).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
- perspektywa wspólna (NFZ + pacjent),
- horyzont czasowy: 12 miesięcy,
- uwzględnione koszty: nabycia substancji czynnych,
- pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

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

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

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.

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

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

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

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

Wnioskodawca nie przedstawił analogicznych oszacowań z perspektywy NFZ. Jako uzasadnienie wskazano, iż [REDAKT]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano alternatywne udziały w rynku poszczególnych opakowań sylodosyny.

Zgodnie z wynikami, z perspektywy NFZ, [REDAKT], w żadnym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy ekonomicznej nie ulega zmianie. Natomiast z perspektywy wspólnej wnioskowanie ulega zmianie dla porównania [REDAKT]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest niepewność dotycząca rzeczywistych udziałów w rynku poszczególnych opakowań sylodosyny 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, brak jest wysokiej jakości / długoterminowych danych dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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 Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Oszacowane urzędowe ceny zbytu poszczególnych opakowań leku Silodosin Recordati z perspektywy wspólnej wynoszą:

- w porównaniu z TAM:

- opakowanie 8 mg, 30 kapsułek: [REDACTED];
- opakowanie 8 mg, 90 kapsułek: [REDACTED];
- opakowanie 4 mg, 30 kapsułek: [REDACTED];
- porównaniu z DOKS:
  - opakowanie 8 mg, 30 kapsułek: [REDACTED];
  - opakowanie 8 mg, 90 kapsułek: [REDACTED];
  - opakowanie 4 mg, 30 kapsułek: [REDACTED].

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji silodosyny (Silodosin Recordati, [REDACTED]) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) u dorosłych mężczyzn przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2021-2022). Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z perspektywy NFZ będzie związane [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w odniesieniu do niepewności głównych parametrów analizy. Natomiast w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

### Ograniczenia

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

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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 - Polskie Towarzystwo Urologiczne 2015 r. (PTU 2015),
- europejskie - European Association of Urology 2018 r. (EAU 2018),
- brytyjskie - National Institute for Health and Care Excellence 2010/2015 r. (NICE 2010/2015),
- amerykańskie - American Urological Association 2010 r. (AUA 2010),
- kanadyjskie - Canadian Urological Association 2018 r. (CUA 2018).

Żadne z wytycznych rekomendujących stosowanie sylodosyny nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leku.

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. Zgodnie z wytycznymi, leczenie sylodosyną można uznać za uzasadnione w przypadku występowania działań niepożądanych w toku leczenia LUTS/BPH innymi lekami  $\alpha$ -adrenolitycznymi lub w przypadku niezadowalającej skuteczności tych leków.

Wytyczne EAU 2018 rekomendują stosowanie  $\alpha$ 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  $\alpha$ 1-adrenergicznych (umiarkowane do ciężkich LUTS), antagonistów receptora muskarynowego (chorym z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego), inhibitorów 5 $\alpha$ -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  $\alpha$ 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  $\alpha$ 1-adrenergicznych).

Wytyczne AUA 2010 dotyczące postępowania w łagodnym rozroście prostaty zalecają stosowanie m.in. antagonistów receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy, terapii skojarzone i leki antymuskarynowe. Antagoniści receptorów  $\alpha$ 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 $\alpha$ -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  $\alpha$ 1-adrenergicznych w poprawie LUTS.

Wytyczne CUA 2018 dotyczące postępowania w łagodnym rozroście prostaty rekomendują stosowanie m.in. antagonistów receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy, terapii skojarzonych i inhibitorów receptora muskarynowego. Antagoniści receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych wg wytycznych są doskonałą opcją terapeutyczną i pierwszą linią leczenia u chorych z uciążliwymi objawami, którzy wymagają leczenia. Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy są właściwą opcją leczenia dla chorych z LUTS ze znaczącym rozrostem prostaty.

Na podstawie analizy wytycznych można stwierdzić, że dwie główne grupy leków stosowanych w leczeniu objawów LUTS i BPH bez współistniejących chorób i dolegliwości stanowią antagoniści receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych i inhibitory 5 $\alpha$ -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.

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, odnoszące się do finansowania wnioskowanej technologii we wskazaniu leczenie objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego, w tym:

#### 2 pozytywne

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 Francja – produkt leczniczy Urorec 4 mg i 8 mg,
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 Francja – produkt leczniczy Silodyx 4 mg i 8 mg.

We francuskich 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.

#### 2 negatywne

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Kanada 2012 – podkreślono zbyt wysoką cenę leku (produkt Rapaflo). Wskazano, że zaproponowana cena preparatu

Rapaflo sprawia, że jego zastosowanie jest bardziej kosztowne w porównaniu do tamsulosyny oraz innych preparatów z grupy alfa-blokerów.

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2010 Walia – w uzasadnieniu wskazano na względy formalne.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniany lek jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi we Francji 30%, w Portugalii – 37% (kraj o zbliżonym do Polski PKB per capita). W żadnym z analizowanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.152.2020.2.MN, PLR.4500.153.2020.2.MN, PLR.4500.154.2020.2.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Silodosin Recordati (silodosinum) we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Silodosin Recordati (silodosinum) we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.
2. Raport nr OT.4331.7.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Silodosin Recordati (sylodosinum) we wskazaniu: leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23.07.2020 r.