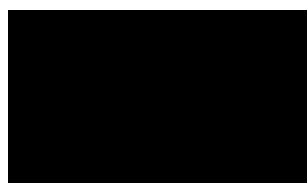




**SOLITOMBO® (SOLIFENACYNA + TAMSULOSYNA,
6 MG + 0,4 MG, TABLETKI O ZMODYFIKOWANYM
UWALNIANIU) W LECZENIU UMIARKOWANYCH
I CIĘŻKICH OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM
ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO U MĘŻCZYŹN,
KTÓRZY NIEWYSTARCZAJĄCO ODPOWIADAJĄ NA
LECZENIE W MONOTERAPII**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.**



Kraków, kwiecień 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	8
ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	34
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	34
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	34
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	35
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	36
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	38
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	40
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	41
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH).....	41
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	44
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	46
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	49
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	61
4.1. WSTĘP	61
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	61
5. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTU ZŁOŻONEGO A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH.....	65
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO	74
6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO	75
6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEJ SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – badanie o akronimie EUROPA.....	128
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA	136
7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA.....	145
7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA.....	152
8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI SOLIFENACYNY I TAMSULOSYNY – WYNIKI BADANIA O AKRONIMIE SATURN.....	154
9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ	158

9.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ	158
10.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	160
10.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	160
10.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	160
11.	DYSKUSJA.....	163
12.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	173
13.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	180
14.	BIBLIOGRAFIA.....	183
15.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	197
16.	ANEKS	206
16.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	206
16.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	218
16.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	221
16.4.	CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	222
16.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	240
16.6.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	256
16.7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ I TAMSULOSYNĘ.....	270
16.8.	WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	281
16.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	286
16.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	288
16.11.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	290
16.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	291
16.13.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH.....	305
16.14.	TABELE POMOCNICZE	307
16.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	313
16.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	316

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
5-ARI	ang. <i>5α-reductase inhibitors</i> ; Inhibitory 5-alfa-reduktazy (zwane też blokerami dihydrotestosteronu)
ACT	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> ; Anatomiczna terapeutyczna substancja chemiczna
AK	Analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUA-SI	ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i> ; Indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego
AUR	ang. <i>Acute Urinary Retention</i> ; Ostre zatrzymanie moczu
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet płatnika
BOO	ang. <i>Bladder Outlet Obstruction</i> ; Niedrożność ujścia pęcherza moczowego
BPH	ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> ; Łagodny rozrost gruczołu krokowego
BPO	ang. <i>Benign Prostatic Obstruction</i> ; Łagodna niedrożność prostaty
BVE	ang. <i>Bladder Voiding Efficiency</i> ; Wydajność opróżniania pęcherza moczowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGI	ang. <i>The Clinical Global Impression</i> ; Skala Ogólnego Wrażenia Klinicysty
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EQ-5D-5L	ang. <i>European Quality of Life 5-Dimension-5-Level</i> ; Europejska 5-wymiarowa 5-poziomowa skala oceny jakości życia
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja pacjentów objęta pełną analizą danych
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combination</i> ; Produkt złożony
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IPSS	ang. <i>International Prostate Score System</i> ; Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego
IPSS-QoL	ang. <i>International Prostate Symptom Score - Quality of Life Index</i> ; Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego - Jakość życia
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LUTS	ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> ; Objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
mFAS	ang. <i>Modified Full Analysis Set</i> ; Zmodyfikowana całkowita grupa do analizy
MID	ang. <i>Minimally Important Difference</i> ; Minimalnie istotna różnica
MPC	ang. <i>Multiple Pills Combination</i> ; Terapia skojarzona
MPR	ang. <i>Medication Possession Ratio</i> ; Wskaźnik posiadania leków
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OAB	ang. <i>Overactive Bladder</i> ; Pęcherz nadreaktywny
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> ; Wskaźnik objawów pęcherza nadreaktywnego
OAB-q	ang. <i>Overactive Bladder Questionnaire</i> ; Kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego
OCAS	ang. <i>Oral Controlled Absorption System</i> ; Doustny system kontrolowanego wchłaniania
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Pdet Qmax	ang. <i>Detrusor Pressure at Maximum Flow</i> ; Ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ;

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Iloraz szans obliczany metodą Peto
PGI	ang. <i>The Patient Global Impression</i> ; Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PPBC	ang. <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> ; Postrzeganie stanu pęcherza przez pacjenta
PPIUS	ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i> ; Skala natężenia pilności [oddawania moczu] postrzeganej przez pacjenta
PPS	ang. <i>Per-Protocol Set</i> ; Populacja pacjentów zgodna z protokołem
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PSA	ang. <i>Prostate Specific Antigen</i> ; Antygen specyficzny dla prostaty
PVR	ang. <i>Postvoid Residual</i> ; Pozostałość po mikcji
Qave	ang. <i>Average Urinary Flow Rate</i> ; Średni przepływ moczu [średnia szybkość przepływu moczu]
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
Qmax	ang. <i>Maximum Urinary Flow Rate</i> ; Maksymalna szybkość przepływu moczu [maksymalny przepływ cewkowy]
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAF	ang. <i>Safety Analysis Set</i> ; Grupa do analizy bezpieczeństwa
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SPC	ang. <i>Separate-Pill Combinations</i> ; Pojedyncze produkty lecznicze
UPS	ang. <i>Urgency Perception Scale</i> ; Skala percepcji pilności
UR	ang. <i>Urinary Retention</i> ; Zatrzymanie moczu
URPLWmiB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TS-VAS	ang. <i>Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa dotycząca zadowolenia z leczenia
TUFS	ang. <i>Total Urgency and Frequency Score</i> ; Wynik parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 roku [47]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Pojęcie	Skrót wykorzystywany w analizie	Definicja na podstawie Rycombel i wsp. 2014 [98] oraz Szymański 2015 [99]
ang. adherence	„przestrzeganie zaleceń”	Pojęcie określa stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa współpracę pacjenta z lekarzem.
ang. compliance	„stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym zakres, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i czasu leku zgodnie z zaleconym schematem.
ang. persistence	„wytrwałość w leczeniu”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, dotyczące przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY KLINICZNEJ

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

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią mężczyźni z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napęczenia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg solifenacyny bursztynianu + 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorek, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Solitombo® [35];

(C) komparator (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), którą stanowi politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie)

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmiana nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzona w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu krokowego - IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*) lub AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*);
 - zmiana wyniku Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*, TUFSS);
 - zmiana objętości gruczołu krokowego (ang. *Prostate Volume*, PV);
 - zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*, Q_{max});
 - ocena średniej szybkości przepływu moczu (ang. *Average Urinary Flow Rate*, Q_{ave});
 - zmiana czasu trwania mikcji i parametrów z nią związanych: zmiana objętości zalegającego moczu po mikcji, zmiana częstości mikcji na dobę (w tym w ciągu dnia i w nocy);
 - zmiana czasu przepływu – mierzalnego czasu oddawania moczu;
 - zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA);
 - zmiana częstości epizodów parcia naglącego i nietrzymania moczu;
 - zmiana liczby zużytych wkładek chłonnych;
 - ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu;
 - czas do pierwszego przypadku ostrego zatrzymania moczu;
 - ryzyko wystąpienia progresji klinicznej łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
 - czas do wystąpienia progresji klinicznej łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
 - konieczność leczenia zabiegowego (chirurgicznego), czas do wystąpienia konieczności leczenia chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
 - wpływ na funkcje seksualne w ocenie pacjenta;
- ocena jakości życia, jakości życia zależnej od stanu zdrowia i
- ocena stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich, oceniana na podstawie parametrów *adherence* (przestrzeganie zaleceń), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom) lub/i *persistence* (wytrwałość w leczeniu zgodnym z zaleceniami);

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- ocena profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

METODY

Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [44], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [46] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [47]. Analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej; przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane oraz inne).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), NICE (badania jednoramienne), NOS (badania retrospektywne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny. Przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne uwzględniające porównanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, a także produktu złożonego zawierającego solifenacynę 9 mg i tamsulosynę 0,4 mg, z monoterapią tamsulosyną 0,4 mg i z placebo: badanie o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10];
- 1 badanie nierandomizowane, będące przedłużoną fazą badania NEPTUNE, uwzględniające ocenę produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg lub solifenacyną w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg: badanie o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17];
- 1 badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg: badanie o akronimie EUROPA [18]-[19];
- 1 badanie randomizowane, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo: badanie o akronimie SATURN (NCT00510406) [22]-[31];
- 6 przeglądów systematycznych:
 - 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Li i wsp. 2015 [38], Gong i wsp. 2015 [39], Song i wsp. 2020 [41];
 - 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Dimitropoulos i wsp. 2015 [37], Pang i wsp. 2021 [40], [42]-[43];
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Solitombo® wydane przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [35];
 - dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [36].

Z uwagi na fakt, że produkty złożone stosowane są zazwyczaj w celu uproszczenia dawkowania i ograniczenia liczby przyjmowanych tabletek w stosunku do politerapii produktami jednoskładnikowymi, przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie badań mających na celu ocenę stopnia przestrzegania zaleceń pomiędzy dowolnymi produktami złożonymi a politerapią w grupie pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w odniesieniu do poniższych parametrów: *adherence* (przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałość w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami). Stopień przestrzegania zaleceń może mieć szczególnie istotne znaczenie w rzeczywistej praktyce klinicznej, w ramach której pacjenci samodzielnie stosują zalecaną farmakoterapię i nie podlegają rygorystycznej kontroli, jak to ma miejsce w przypadku udziału w badaniach klinicznych.

Odnaleziono 3 badania retrospektywne, dotyczące:

- leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy lub inhibitor 5 α -reduktazy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy: Drake i wsp. 2017 [32];
- leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy o ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce: Landeira i wsp. 2020 [33];
- leczenia produktem złożonym zawierającym dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokeru i inhibitora 5 α -reduktazy: badanie Eisen i wsp. 2020 [34].

WYNIKI

ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTU ZŁOŻONEGO A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH

W celu oceny stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania farmakoterapii w populacji pacjentów cierpiących z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych wykorzystuje się poniższe parametry:

- *ang. adherence* – określające stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowania przepisanych leków, przestrzegania diety czy modyfikacji stylu życia („przestrzeganie zaleceń”);
- *ang. compliance* – określające zakres, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i czasu leku zgodnie z zaleconym schematem („stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”);
- *ang. persistence* – określające przestrzeganie schematu leczenia w perspektywie długoterminowej („wytrwałość w leczeniu”) [98], [99].

Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny parametrów obrazujących stopień przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania produktu złożonego w populacji pacjentów cierpiących z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych.

	Projekt badania	Schemat leczenia
Drake i wsp. 2017 [32]	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe	<p><u>Populacja pacjentów:</u> mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy lub inhibitor 5α-reduktazy, N=665.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5α-reduktazy, N=1 226.</p>
Landeira i wsp. 2020 [33]	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe	<p><u>Populacja pacjentów:</u> mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy, N=790.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce, N=209.</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Projekt badania	Schemat leczenia
Eisen i wsp. 2020 [34]	Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe	<p>Populacja pacjentów: pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p> <p>Grupa badana I: produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057.</p> <p>Grupa badana II: terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i inhibitora 5-α reduktazy w dowolnej dawce, N=141 667.</p>

W badaniu Drake i wsp. 2017 [32] oceniano: a) wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*), rozumianą jako czas od daty pierwszego podania do pierwszego odstawienia produktu złożonego lub pierwszego odstawienia co najmniej jednego z leków wchodzących w skład terapii skojarzonej; b) przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Wykazano, że wytrwałość w leczeniu była znacznie większa w przypadku tej grupy pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony z α -blokeru i leku antymuskarynowego w porównaniu z chorymi przyjmującymi farmakoterapię skojarzoną obejmującą składniki leku złożonego. Mediana czasu do odstawienia leczenia była istotnie dłuższa w przypadku stosowania produktu złożonego w porównaniu z terapią skojarzoną, a odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu po 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia był wyższy w przypadku grupy pacjentów stosujących produkt złożony w porównaniu z zastosowaniem terapii skojarzonej. Wyniki badania wskazują również, że przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), ocenione na podstawie średniej wartości wskaźnika posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*, MPR) było podobne wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię produktem złożonym i terapię skojarzoną ($p > 0,05$). Wykazano również, że w podgrupie mężczyzn, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α -bloker z solifenacyną, mediana czasu do odstawienia leczenia i wytrwałość w leczeniu po 12. miesiącach od rozpoczęcia terapii były znacznie większe u pacjentów leczonych produktem złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – Drake i wsp. 2017 [32].

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -blokeru i leku antymuskarynowego	HR/OR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	112 N=1226	HR=2,04 [1,77; 2,35]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	367/1226 (29,9%)	OR=2,46 [2,02; 3,01]*	p<0,05*
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) u pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α-bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokeru z solifenacyną				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	121 N=742	HR=1,94^ [1,67; 2,26]	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	225/742 (31,1%)	OR=2,42 [1,93; 3,03]*	p<0,05*

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W badaniu Landeira i wsp. 2020 [33] oceniano: a) wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*), definiowaną jako czas od pierwszego przyjęcia leku do pierwszego odstawienia produktu złożonego lub terapii skojarzonej oraz odsetek pacjentów, którzy nie odstawili żadnego z leków podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji; b) przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), oceniane na podstawie wskaźnika posiadania leków (MPR). Mediana wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) była dłuższa w grupie pacjentów stosujących produkt złożony niż w grupie pacjentów, którzy stosowali terapię skojarzoną w dowolnej dawce. Najwyższy wskaźnik przerwania leczenia obserwowano w ciągu pierwszych 30 dni terapii, szczególnie w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w dowolnej dawce. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) przez 12 miesięcy wynosiła odpowiednio 31,1% (w grupie pacjentów stosujących produkt złożony) i 8,9% (w grupie pacjentów stosujących terapię skojarzoną). Średnia stałego wskaźnika posiadania leku, na podstawie której oceniano przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), była wyższa w grupie stosującej produkt złożony w porównaniu z grupą otrzymującą terapię skojarzoną. Więcej pacjentów przyjmujących produkt złożony niż w grupie otrzymującej terapię skojarzoną przestrzegało zaleceń.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej z zastosowaniem α -blokera i leku antymuskarynowego obejmującej mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – Landeira i wsp. 2020 [33].

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy, N=790	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego, N=209	HR/OR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-36]	HR=2,9 [2,4; 3,4] [^]	p<0,0001 [^]
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	246/790 (31,1%)*	19/209 (8,9%)*	OR=4,52 [2,73; 7,85]*	p<0,05*
Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)				
MPR, średnia \pm SD	48,8 \pm 37,2	23,1 \pm 28,4	HR=3,40 [2,27; 5,18] [^]	p<0,05*
Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń [MPR \geq 80%], n (%)	270/790 (34,2%)	21/209 (10,0%)	OR=4,65 [2,89; 7,47]*	p<0,05*

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; MPR – wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*).

Analiza Kaplana-Meiera mająca na celu ocenę 12-miesięcznej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podanie solifenacyny z tamsulosyną w dowolnej dawce wykazała dłuższą medianę czasu do przerwania leczenia w grupie przyjmującej produkt złożony. Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu (ang. *persistence*) był wyższy w grupie przyjmującej produkt złożony a prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów przyjmujących produkt złożony było niższe niż w grupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie solifenacyny i tamsulosyny przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [33].

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę i tamsulosynę	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie solifenacyny i tamsulosyny	HR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-46]	HR=2,7 [1,9; 3,6]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	31,1%	12,7%	-	-

^ wartości podane w referencji.

W ramach badania Eisen i wsp. 2020 [34] przeprowadzono oceny: a) rzeczywistej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), mierzonej jako czas do przerwania leczenia, definiowany jako 90-dniowa przerwa w leczeniu; b) przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*), ocenianej na podstawie zmiany wskaźnika posiadania leku (MPR) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Zaobserwowano niewielkie różnice w wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących produkt złożony a grupą przyjmującą terapię skojarzoną. W 12 miesiącu leczenia 41,8% pacjentów leczonych produktem złożonym i 41,0% pacjentów leczonych terapią skojarzoną kontynuowało leczenie, odsetek ten zmniejszył się w 24 miesiącu leczenia odpowiednio do 28,2% i 27,1% pacjentów. W przypadku wyższego odsetka pacjentów otrzymujących produkt złożony wykazywano tzw. posiadanie leków (MPR) $\geq 0,80$, $\geq 0,75$ i $\geq 0,70$ w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (różnica istotna statystycznie; $p < 0,0001$). Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej potwierdziła, że terapia produktem złożonym wiązała się z wyższym stopniem przestrzegania zaleceń odnośnie prawidłowej farmakoterapii (ang. *adherence*) w porównaniu z terapią skojarzoną.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – Eisen i wsp. 2020 [34].

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy, N=55 610	OR [95% CI]	Wartość p^
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	35 972 (41,8%)	22 800 (41,0%)	1,03 [1,01; 1,06]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 24 miesięcy, n (%)	24 268 (28,2%)	15 070 (27,1%)	1,06 [1,02; 1,08]*	p<0,0001
Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy, N=55 610	OR [95% CI]	Wartość p [^]
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR ≥0,80, n (%)	54 301 (63,1%)	32 143 (57,8%)	1,25 [1,22; 1,28]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR ≥0,75, n (%)	58 347 (67,8%)	34 812 (62,6%)	1,26 [1,23; 1,29]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR ≥0,70, n (%)	61 789 (71,8%)	37 204 (66,9%)	1,06 [1,23; 1,29]*	p<0,0001

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; MPR – wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*).

Podsumowując, zidentyfikowane wyniki badań obserwacyjnych, mających na celu ocenę przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów stosujących produkt złożony w porównaniu do politerapii wykazały, że wytrwałość w leczeniu była znacznie większa w przypadku pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony w porównaniu z chorymi przyjmującymi farmakoterapię skojarzoną a odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu po 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia był wyższy w przypadku grupy pacjentów stosujących produkt złożony w porównaniu z zastosowaniem terapii skojarzonej.

Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0.4 mg (produkt leczniczy Solitombo®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – badanie o akronimie NEPTUNE i NEPTUNE II.

Badanie o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10]

Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem fazy III, prowadzonym w grupach równoległych (podejście do testowanej hipotezy: superiority względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS i non-inferiority względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS). Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli mężczyźni w wieku ≥45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, pomimo stosowania monoterapii α-blokerem. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego (ang. *Fixed-Dose Combination*, FDC) zawierającego solifenacynę i tamsulosynę podawaną z wykorzystaniem doustnego systemu kontrolowanego wchłaniania (ang. *Oral Controlled Absorption System*, OCAS) w stałej dawce, w porównaniu z placebo i monoterapią tamsulosyną.

W badaniu 1 334 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=339), w której chorzy otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- badanej II (N=327), w której chorzy otrzymywali tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- badanej III (N=327), w której chorzy otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- kontrolnej (N=341), w której chorzy otrzymywali placebo.

Ponad połowa pacjentów (55,8%) była leczona z powodu występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, głównie lekami z grupy α-blokerów (49,2%), przed przystąpieniem do 2-tygodniowego

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



okresu wprowadzania (*run-in*) placebo. Po okresie wstępnym pacjenci zostali włączeni do badania a następnie losowo przydzieleni do jednej z ocenianych grup. Wyniki zbierano pod koniec okresu wstępnego (mierzone wtedy wartość wyjściową ocenianych parametrów) oraz po 4., 8. i 12. tygodniach leczenia. Po zakończeniu badania, pacjenci mogli kontynuować leczenie przystępując do otwartej fazy badania (okres obserwacji wynosił 40 tygodni), w którym dawkę produktu złożonego dobierano w zależności od potrzeb pacjenta (badanie o akronimie NEPTUNE II, NCT01021332).

Skuteczność kliniczna

Zestawienie wyników skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-7,0 ± 0,41 #	-6,2 ± 0,42	-0,8 [97,5% CI: -1,73; 0,11]^	p=0,001^
Wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score, TUF5</i>)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-8,1 ± 0,67	-6,7 ± 0,69	-1,4 [-2,9; 0,0]^	p<0,025^
Wynik cząstkowy odnośnie gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,5 ± 0,20	-2,9 ± 0,20	-0,5 [-0,9; -0,1]^	p=0,009^
Wynik cząstkowy odnośnie mikcji w kwestionariuszu IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,7 ± 0,27	-3,3 ± 0,28	-0,3 [-0,9; 0,2]^	p>0,05^
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,3 ± 0,16	-1,7 ± 0,16	-0,6 [-1,0; -0,3]^	p<0,001^
Średnia objętość moczu wydalana podczas mikcji				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	38,6 ± 2,94	15,5 ± 3,02	23,1 [16,6; 29,6]^	p<0,001^
Maksymalna objętość moczu wydalana podczas mikcji				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,7 ± 6,45	-1,8 ± 6,62	14,5 [-0,2; 29,3]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów parcia nagłego w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 ± 0,24	-2,5 ± 0,25	-0,1 [-0,6; 0,4]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	0,0 ± 0,20	-0,2 ± 0,22	0,2 [-0,3; 0,6]^	p>0,05^

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,16	-1,4 ± 0,18	0,1 [-0,3; 0,5] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba epizodów nykturii w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-0,5 ± 0,07	-0,4 ± 0,08	-0,1 [-0,2; 0,1] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba zużytych wkładek w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,2 ± 0,24	-0,8 ± 0,27	-0,4 [-1,0; 0,2] [^]	p>0,05 [^]

[^] wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUF5 – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); # test wyższości (ang. *superiority*) w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wyniósł p<0,05, ale okazał się nieistotny statystycznie ze względu na korektę krotności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z:

- nie gorszą skutecznością pod względem redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Symptom Score, IPSS*);
- istotną statystycznie (p<0,05) różnicą [poprawą] w odniesieniu do:** zmniejszenia pilności i częstotliwości oddawania moczu ocenianych w skali TUF5 (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); poprawy w cząstkowym wyniku dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia; redukcji średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin; poprawy średniej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;
- brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) poprawy** w cząstkowym wyniku dotyczącym mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS; poprawy maksymalnej objętości moczu wydalanej podczas mikcji; redukcji średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby wkładek zużywanych w ciągu 24 godzin;

pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Zestawienie wyników skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>)				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-7,0 ± 0,41	-5,4 ± 0,41	-1,6 [-2,4; -0,9]^	p<0,001^
Wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. Total Urgency and Frequency Score, TUFS)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-8,1 ± 0,67	-4,4 ± 0,68	-3,7 [-4,9; -2,5]^	p<0,001^
Wynik cząstkowy odnośnie gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,5 ± 0,20	-2,4 ± 0,20	-1,1 [-1,4; -0,7]^	p<0,001^
Wynik cząstkowy odnośnie mikcji w kwestionariuszu IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,7 ± 0,27	-3,0 ± 0,27	-0,7 [-1,2; -0,2]	p<0,010^
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,3 ± 0,16	-1,1 ± 0,16	-1,2 [-1,5; -0,8]^	p<0,001^
Średnia objętość moczu wydalana podczas mikcji				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	38,6 ± 2,94	11,1 ± 2,94	27,4 [21,0; 33,9]^	p<0,001^
Maksymalna objętość moczu wydalana podczas mikcji				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,7 ± 6,45	-5,9 ± 6,43	18,5 [4,1; 33,0]^	p<0,001^
Średnia liczba epizodów parcia nagłego w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 ± 0,24	-1,6 ± 0,24	-1,0 [-1,5; -0,6]	p<0,001^
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	0,0 ± 0,20	0,1 ± 0,19	-0,1 [-0,6; 0,3]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia nagłego w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,16	-1,0 ± 0,15	-0,2 [-0,6; 0,1]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów nykturii w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-0,5 ± 0,07	-0,3 ± 0,07	-0,2 [-0,3; -0,0]	p=0,021^
Zmiana średniej liczby wkładek				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,2 ± 0,24	-0,7 ± 0,23	-0,5 [-1,1; -0,38]^	p>0,05^

^ wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. International Prostate Score System); TUFS – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. Total Urgency and Frequency Score).

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicą** w odniesieniu do: redukcji nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w kwestionariuszu IPSS; zmniejszeniu pilności i częstości oddawania moczu ocenianych w skali TUFSS; poprawy w cząstkowym wyniku dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS; poprawy w cząstkowym wyniku dotyczącym mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS; redukcji średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin; poprawy średniej objętości moczu wydalanej podczas mikcji i poprawy maksymalnej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;
- **brakiem istotnej statystycznie ($0 > 0,05$)** w redukcji średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin; redukcji średniej liczby wkładek zużytych w ciągu 24 godzin;

pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Zestawienie zmiennych dotyczących jakości życia podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]*	Wartość p
Wynik jakości życia oceniany w podskali kwestionariusza IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-1,3 \pm 0,11	-1,0 \pm 0,11	-0,3 [-0,5; -0,1]^	p=0,008^
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianym w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	11,4 \pm 1,06	8,8 \pm 1,08	2,6 [0,8; 4,4]^	P=0,004^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	13,9 \pm 1,24	11,0 \pm 1,26	3,0 [0,7; 5,2]	p<0,05^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	12,0 \pm 1,19	9,3 \pm 1,21	2,6 [0,5; 4,7]^	p=0,0130, 05^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	11,9 \pm 1,31	8,8 \pm 1,33	3,1 [0,7; 5,5]^	p=0,011^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	6,2 \pm 0,95	4,5 \pm 0,97	1,7 [0,1; 3,3]^	p=0,043^
Wynik dotyczący dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-16,5 ± 1,26	-14,4 ± 1,28 *	-2,1 [-4,3; 0,2]^	p=0,068^

^ wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); OAB-q – kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** wyniku: jakości życia ocenianej w podskali kwestionariusza IPSS; całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q); wyniku radzenia sobie ze stresem, niepokoju, snu i interakcji społecznej ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) oraz z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05)** różnicy w wyniku dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Zestawienie zmiennych dotyczących jakości życia podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik jakości życia oceniany w podskali kwestionariusza IPSS				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,11	-0,9 ± 0,11	-0,4 [-0,6; -0,2]^	p<0,001^
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	11,4 ± 1,06	7,4 ± 1,06	4,0 [2,2; 5,8]^	p<0,001^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	13,9 ± 1,24	8,8 ± 1,24	5,1 [2,8; 7,3]^	p<0,001^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,0 ± 1,19	7,5 ± 1,19	4,5 [2,4; 6,5]^	p<0,001^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	11,9 ± 1,31	8,3 ± 1,31	3,6 [1,2; 5,9]^	p=0,003^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zakresie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	6,2 ± 0,95	3,8 ± 0,96	2,4 [0,8; 4,0]^	p=0,003^
Wynik dotyczący dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-16,5 ± 1,26	-11,8 ± 1,26	-4,7 [-6,9; -2,5]	p<0,001^

^ wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); OAB-q – kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05)** poprawą wyniku: jakości życia ocenianej w podskali kwestionariusza IPSS; całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q); wyniku radzenia sobie ze stresem, niepokoju, snu i interakcji społecznych ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) oraz wyniku dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Profil bezpieczeństwa

W populacji bezpieczeństwa 129 pacjentów (9,7%) przerwało leczenie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (2,8%), wycofania zgody na udział w badaniu (2,3%) lub naruszenia protokołu (2,1%).

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	RR/PetoOR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dowolne zdarzenie niepożądane, n (%)	99 (29,4%)	74 (22,7%)	1,29 [1,00; 1,68]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (1,5%)	10 (3,1%)	0,48 [0,17; 1,34]	p>0,05	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57 (16,9%)	27 (8,3%)	2,04 [1,33; 3,14]	p<0,05	NNH=11 [7; 27]
Przerwanie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, n (%)	9 (2,7%)	5 (1,5%)	1,74 [0,62; 4,91]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)					

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	RR/PetoOR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią występujące u jednego lub większej liczby pacjentów w całej populacji					
Dowolne	0 (0,0%)	4 (1,2%)	PetoOR=0,13 [0,02; 0,92]	p<0,05	NNT=82 [33; 1 097]
Zatrzymane moczu	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598]	p>0,05	-
Migotanie przedsionków	0 (0,0%)	2 (0,6%)	PetoOR=0,13 [0,008; 2,091]	p>0,05	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią występujące u 1% pacjentów w dowolnej leczonej grupie					
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	1 (0,3%)	26,12 [4,55; 151,42]	p<0,05	NNH=12 [8; 19]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	8,71 [1,44; 53,02]	p<0,05	NNH=42 [21; 153]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	5,80 [0,93; 36,61]	p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,24 [0,04; 1,60]	p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,93 [0,25; 14,73]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598]	p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99]	p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,15 [0,14; 360,62]	p>0,05	-

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej. Zdarzenia niepożądane raportowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tj. występujące po podaniu pierwszej dawki leku i do ≤14 dni po ostatniej dawce leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego, produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05)** niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, suchości w jamie ustnej, zaparc;
- **brakiem istotnych statystycznie (p<0,05)** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego; ciężkiego zdarzenia niepożądanego; przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem a także następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: ciężkiego zatrzymania moczu, migotania przedsionków oraz następujących zdarzeń związanych z zastosowanym leczeniem: dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu, nietrzymania moczu wymagającego cewnikowania, zmęczenia, wstecznego wytrysku;

w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa kontrolna, placebo, N=341	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dowolne zdarzenie niepożądane, n (%)	99 (29,4%)	87 (25,5%)	1,15 [0,90; 1,47]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (1,5%)	3 (0,9%)	1,69 [0,45; 6,45]	p>0,05	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57 (16,9%)	30 (8,8%)	1,92 [1,27; 2,91]	p<0,05	NNH=12 [7; 32]
Przerwanie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, n (%)	9 (2,7%)	3 (0,9%)	3,04 [0,90; 10,31]	p<0,05	NNH=55 [24; 438]
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią występujące u jednego lub większej liczby pacjentów w całej populacji					
Dowolne	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,137 [0,003; 6,901]	p>0,05	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane, n (%)					
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią występujące u co najmniej 1% pacjentów w grupie badanej lub kontrolnej					
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	4 (1,2%)	6,83 [2,53; 18,56]	p<0,05	NNH=14 [10; 25]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	9,11 [1,51; 55,46]	p<0,05	NNH=42 [21; 141]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	6,07 [0,97; 38,30]	p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67]	p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,5 [0,47; 120,15]	p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,48 [0,15; 376,86]	p>0,05	-

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego, produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05)** wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem; przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem oraz następujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: suchości w jamie ustnej i zaparcie;

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$)** różnicy w ryzyku wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, dowolnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a także następujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu, zmęczenia, wstecznego wytrysku;

w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=335	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=324	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Wartość wyjściowa maksymalnego przepływu moczu, średnia \pm SD [ml/s]	8,9 \pm 1,97	8,7 \pm 1,91	0,2 [-0,10; 0,50]	p>0,05
Zmiana maksymalnego przepływu moczu, średnia \pm SD [ml/s]	3,8 \pm 5,30	3,2 \pm 4,62	0,6 [-0,16; 1,36]	p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego z solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$)** różnicy w zmianie maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=335	Grupa kontrolna, placebo, N=340	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Wartość wyjściowa maksymalnego przepływu moczu, średnia \pm SD [ml/s]	8,9 \pm 1,97	9,1 \pm 1,86	-0,2 [-0,49; 0,09]	p>0,05
Zmiana maksymalnego przepływu moczu, średnia \pm SD [ml/s]	3,8 \pm 5,30	3,3 \pm 4,69	0,5 [-0,25; 1,25]	p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zmianie maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Badanie o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17]

Badanie o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17] było otwartym, wielośrodkowym badaniem fazy III, będącym kontynuacją badania NEPTUNE. Celem tego badania była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie NEPTUNE, zaproszono do kontynuacji otwartego, 40-tygodniowego badania NEPTUNE II. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono oddzielnie dla badania NEPTUNE II oraz łącznie dla badań NEPTUNE i NEPTUNE II, aby objąć okres 52 tygodni.

Spośród 1 199 pacjentów, którzy ukończyli badanie NEPTUNE, 1 067 zostało włączonych do badania NEPTUNE II, a 1 066 (88,9%) otrzymało jedną lub więcej dawek badanego leku i zostało przydzielonych do grupy badanej, w której pacjenci początkowo otrzymywali tabletkę produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg dziennie przez 4 tygodnie a następnie otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg lub solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Pacjenci mogli poprosić o zmianę schematu dawkowania podczas każdej kolejnej wizyty (tj. w 16., 28. i 40. tygodniu od rozpoczęcia farmakoterapii w badaniu NEPTUNE); wyniki raportowano z uwzględnieniem wartości wyjściowej w badaniu NEPTUNE oraz końcowej wartości mierzonej ostatniego dnia leczenia w badaniu NEPTUNE II (do 52. tygodni).

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

Skuteczność kliniczna

Zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych ocenianych w kwestionariuszu IPSS i nasilenia parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu ocenianych w skali TUFS, obserwowane w badaniu NEPTUNE w grupie otrzymującej leczenie produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, utrzymywało się przez cały okres obserwacji badania NEPTUNE II. Leczenie produktem złożonym wiązało się z redukcją nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, parcia naglącego, częstotliwości oddawania moczu, objawów związanych z gromadzeniem moczu i mikcją. Poprawa parametrów dziennych mikcji była widoczna w pierwszym punkcie czasowym w 4. tygodniu leczenia produktem złożonym, z dalszą poprawą odnotowaną w 16. tygodniu, która utrzymywała się do końca leczenia w badaniu NEPTUNE II. Średnia liczba mikcji, epizodów parcia na mocz i epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24. godzin została zmniejszona odpowiednio od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia. Mediana objętości moczu pozostałego po mikcji wzrosła (pomiar został wykonany w ostatnim dniu farmakoterapii) w trakcie badania NEPTUNE II względem wartości odnotowanej w momencie rozpoczęcia badania NEPTUNE. Średni wynik jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS obniżył się o 1,9 punktu, co odpowiada poprawie jakości życia o 46,3%. Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza pęcherza nadreaktywnego (OAB-q) uległa poprawie po leczeniu produktem złożonym a wynik odnoszący się do dokuczliwości objawów został obniżony pod koniec badania NEPTUNE II w porównaniu z wartością wyjściową o 20,6 punktów. Zaobserwowano wzrost średniej całkowitej punktacji jakości życia związanej ze zdrowiem w domenie radzenia sobie, niepokoju, snu i interakcji społecznych ocenianych w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego a także wzrost samooceny pacjenta ocenianej w wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=1 004
Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-9,0 ± 5,7
Wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score, TUFs</i>)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-10,1 ± 9,2
Wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-4,3 ± 2,9
Wynik cząstkowy dotyczący mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-4,7 ± 4,1
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin, N=1 008	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-2,5 ± 2,4
Średnia liczba epizodów parcia nagłego w ciągu 24 godzin, N=1 006	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-3,1 ± 3,5
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin, N=250	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,4 ± 2,1
Objętość moczu wydalana na mikcję [ml], N=1 008	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	39,0 ± 47,3
Szybkość maksymalnego przepływu moczu [ml/s]	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia	4,5
Szybkość średniego przepływu moczu [ml/s]	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia	2,1
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,5 ± 2,0
Średnia liczba epizodów nokturii w ciągu 24 godzin, N=1066	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-0,7 ± 1,1
Średnia liczba zużytych wkładek w ciągu 24 godzin, N=95	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-0,9 ± 1,5

^ wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUFs – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*).

Profil bezpieczeństwa

Spośród 1 066 pacjentów otrzymujących leczenie, 499 (46,8%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie farmakoterapii z zastosowaniem produktu złożonego w ramach badania klinicznego NEPTUNE lub NEPTUNE II. Większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych o łagodnym do umiarkowanego stopniu nasilenia. Najczęściej występowały: suchość w jamie ustnej, zaparcia i niestrawność. Łącznie 86 ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało zgłoszonych przez 64

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pacjentów, z których 12 miało zdarzenia możliwe lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Podczas trwania badania NEPTUNE II odnotowano trzy zgony, ale żaden nie został uznany za związany z leczeniem.

W przypadku pacjentów, którzy stosowali farmakoterapię produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg do końca okresu obserwacji badania klinicznego Neptune II, 87,7% było zadowolonych z jego bezpieczeństwa, a 87% było zadowolonych z jego skuteczności, w porównaniu z odpowiednio 85,8% i 73,3% chorych, którzy zakończyli badanie przyjmując produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Na pytanie, jaką dawkę by przyjęli, gdyby badanie było kontynuowane, 681 (70,2%) wskazało na produkt złożony zawierający dawkę 6 mg solifenacyny, a 289 (29,8%) wskazało na produkt złożony zawierający dawkę 9 mg solifenacyny.

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N= 1 006
Zdarzenie niepożądane zaistniałe podczas leczenia, n (%)	
Dowolne	499 (46,8%)
Łagodne	300 (28,1%)
Umiarkowane	159 (14,9%)
Poważne	40 (3,8%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	
Dowolne	255 (23,9%)
Łagodne	165 (15,5%)
Umiarkowane	72 (6,8%)
Poważne	18 (1,7%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Łącznie, n (%)	64 (6,0%)
Łączna liczba zdarzeń, n	86
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
Łącznie, n (%)	12 (1,1%)
Łączna liczba zdarzeń, n	12
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	
Łącznie	42 (3,9%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, n (%)	
Łącznie	28 (2,6%)
Zgony, n (%)	
Łącznie	3 (0,3%)
Związane z leczeniem	0 (0,0%)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	
Suchość w ustach	132 (12,4%)
Zaparcia	55 (5,2%)
Dyspepsja	29 (2,7%)
Nadciśnienie	26 (2,4%)
Zakażenie dróg moczowych	24 (2,3%)
Ból pleców	21 (2,0%)
Zapalenie oskrzeli	12 (1,1%)
Zaburzenia erekcji *	11 (1,0%)
Zapalenie nosogardzieli	11 (1,0%)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N= 1 006
Zatrzymanie moczu, n (%)	
Łącznie	13/1 208 (1,1%)
Ostre zatrzymanie moczu	8/1 208 (0,7%)

^ wartości podane w referencji; * zaburzenia erekcji wystąpiły u 11 pacjentów (1,0%), a wytrysk wsteczny i brak wytrysku, sklasyfikowane oddzielnie, wystąpiły odpowiednio u kolejnych 7 pacjentów (0,7%) i 2 pacjentów (0,2%).

Analiza efektywności klinicznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną (produkt leczniczy Solitombo®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w porównaniu pośrednim do komparatora

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorem.

Do porównania pośredniego wybrano badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10] (interwencja wnioskowana vs tamsulosyna w dawce 0,4 mg w monoterapii) i badanie Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] (politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg vs tamsulosyna w dawce 0,4 mg + placebo). Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane i wielośrodkowe a okres leczenia w obu badaniach był analogiczny i trwał 12 tygodni; badania oceniono jako wystarczająco homogenne by wykorzystać je w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, z uwzględnieniem wspólnego komparatora w postaci monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg było możliwe dla następujących punktów końcowych: nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych, mierzonych jako zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS oraz wyników cząstkowych związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją, średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin i średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin.

Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem monoterapii tamsulosyną jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona z wykorzystaniem solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>)				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-7,0 (SE=0,41; SD=7,23)	-6,2 (SE=0,42; SD=7,24)	-4,90	-5,38
Różnica, WMD [95% CI]	-0,8 [97,5% CI: -1,73; 0,11]^		0,48 [-1,55, 0,59]#	

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona z wykorzystaniem solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
		SE=0,4694* p=0,001^		SE=0,5459* p=0,377^
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)		WMD=-0,32 [-1,73; 1,09] p>0,05		
Zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,5 (SE=0,20; SD=3,53)	-2,9 (SE=0,20; SD=3,45)	-2,33	-2,80
Różnica, WMD [95% CI]	-0,5 [-0,9; -0,1]^ SE=0,2041* P=0,009^		-0,47 [-0,99, 0,05]# SE=0,2653* p=0,074^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)		WMD=-0,03 [-0,69; 0,63] p>0,05		
Zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,7 (SE=0,27; SD=4,76)	-3,3 (SE=0,28; SD=4,83)	-2,59	-2,54
Różnica, WMD [95% CI]	-0,3 [-0,9; 0,2]^ SE=0,2806* p>0,05*		0,05 [-0,64, 0,74]# SE=0,3520* p=0,886^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)		WMD=-0,35 [-1,23; 0,54] p>0,05		
Zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,3 (SE=0,16; SD=2,82)	-1,7 (SE=0,16)	-0,67	-1,05
Różnica, WMD [95% CI]	-0,6 [-1,0; -0,3]^ SE=0,1786* P<0,0001^		-0,38 [-0,88, 0,12]# SE=0,2551* p=0,135^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)		WMD=-0,22 [-0,83; 0,39] p>0,05		
Zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 (SE=0,24; SD=4,32)	-2,5 (SE=0,25; SD=4,32)	-1,10	-2,18
Różnica, WMD [95% CI]	-0,1 [-0,6; 0,04]^ SE=0,2551* p>0,05*		-1,08 [-1,69, -0,46]# SE=0,3138* p≤0,001^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)		WMD=0,98 [0,19; 1,77] p<0,05		

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona z wykorzystaniem solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
(model <i>fixed</i>)				

^ wartości podane w referencji; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; #oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z:

- o **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** większą średnią liczbą epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin;
- o **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS; wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu; wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji; średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin.

Profil bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem monoterapii tamsulosyną jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [1], [20]-[21].

Punkt końcowy, utrata pacjentów z leczenia:	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=202	Wynik porównania pośredniego RR [95% CI]* (model <i>fixed</i>)
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=195		
Dowolne zdarzenie niepożądane, n (%)	99 (29,4%)	74/326 (22,7%)	77 (39%)	91 (45%)	RR=1,13 [0,80; 1,61] $p > 0,05$
	RR*=1,9 [1,00; 1,67] $p > 0,05^*$		RR*=1,14 [0,91; 1,44] $p > 0,05^*$		
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57 (16,9%)	27/326 (8,3%)	38 (19%)	37 (18%)	RR=2,17 [1,20; 2,93] $p < 0,05$ NNH=11 [8; 36]
	RR*=2,04 [1,33; 3,14] $p < 0,05^*$ NNH=11 [7; 27]		RR*=0,94 [0,63; 1,41] $p > 0,05^*$		
Suchość w jamie ustnej, n (%)	27 (8,0%)	1 (0,3%)	5 (3%)	15 (7%)	RR=9,02 [0,98; 83,38] $p > 0,05$
	RR*=26,12 [4,55; 151,42] $p < 0,05^*$ NNH=12 [8; 19]		RR*=2,90 [1,12; 7,56] $p < 0,05^*$ NNH=20 [10; 164]		
Zaparcia, n (%)	9 (2,7%)	1 (0,3%)	4 (2%)	4 (2%)	RR=0,92 [0,76; 107,20] $p > 0,05$
	RR*=8,71 [1,44; 53,02] $p < 0,05^*$ NNH=42		RR=0,97 [0,27; 3,48] $p > 0,05^*$		

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, utrata pacjentów z leczenia:	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=202	Wynik porównania pośredniego RR [95% CI]* (model fixed)
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=195		
		[21; 153]			
	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0 (0%)	7 (3%)	
Zatrzymanie moczu, n (%)	RR*=1,93 [0,25; 14,73] p>0,05*		PetoOR=7,36 [1,65; 32,75] p<0,05* NNH=28 [14; 66]		RR=0,13 [0,00; 5,56] p>0,05

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z:

- o **istotnym statystycznie (p<0,05)** większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- o **brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,03) w zakresie wystąpienia** zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej i zatrzymania moczu.

Analiza efektywności praktycznej produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]

Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19] było nieinterwencyjnym, wielośrodkowym badaniem przeprowadzonym w rutynowej praktyce klinicznej. W badaniu uczestniczyli mężczyźni skarżący się na objawy ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszące łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niereagujący na wcześniejszą monoterapię α -blokerem i/lub inhibitorem 5 α -reduktazy. Celem tego badania była ocena jakości życia związanej ze zdrowiem i zadowolenia z leczenia produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Spośród 589 pacjentów włączonych do badania, 91 pacjentów przerwało leczenie. Powodami przerwania leczenia było dobrowolne odstawienie leku przez pacjenta, utrata z okresu obserwacji, występowanie zdarzeń niepożądanych, inne powody, brak skuteczności leczenia, zgon i naruszenie protokołu badania.

Przerwanie leczenia podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [18]-[19]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=589
Przerwanie leczenia, n (%)	91 (15,8%)
Odsetek pacjentów utraconych z okresu obserwacji, n (%)	22 (3,7%)
Przerwanie leczenia spowodowane dobrowolnym odstawieniem leku, n (%)	24 (4,0%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	16 (2,8%)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	9 (1,6%)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=589
leczenia, n (%)	
Przerwanie leczenia z powodu zgonu, n (%)	4 (0,7%)
Przerwanie leczenia z powodu naruszenia protokołu badania, n (%)	2 (0,3%)
Przerwanie leczenia z innych powodów, n (%)	16 (2,8%)

^ wartości podane w referencji.

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania EUROPA wykazały, że u większości pacjentów podawanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg raz dziennie przynosi klinicznie znaczącą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej na podstawie podskali objawów kwestionariusza pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*, OAB-q) i zmniejsza nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ocenianych w kwestionariuszu IPSS już po 1. do 2. miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Klinicznie znaczącą poprawę w tygodniach od 40. do 52. w odniesieniu do całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu OAB-q oraz w wynikach podskali niepokoju, radzenia sobie ze stresem, snu i interakcji społecznych zaobserwowano odpowiednio u 65,7%, 60,8%, 67,3%, 68,9% i 40,3% pacjentów. Ponadto poprawiła się również satysfakcja z leczenia i stan zdrowia wedle ocen samych pacjentów. Wyniki tego badania przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej były zgodne z wynikami obserwowanymi w warunkach badań klinicznych, które wykazały poprawę wyników klinicznych i jakości życia po zastosowaniu produktu złożonego z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg.

Profil bezpieczeństwa

W sumie 195/575 (33,9%) pacjentów zgłosiło 383 zdarzenia niepożądane podczas badania, z czego 373 zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie farmakoterapii uznano za związane z przyjmowanym lekiem. Spośród nich 23,1% pacjentów doświadczyło 219 zdarzeń niepożądanych związanych z produktem złożonym. Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia i związane z lekiem to: suchość w jamie ustnej (7,1%), zaparcia (4,7%), niestrawność (2,3%) i niewyraźne widzenie (1,6%). Ogółem odsetek pacjentów zgłaszających łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia i związane z lekiem wyniósł odpowiednio 16,0%, 5,9% i 1,2%. Zatrzymanie moczu zostało uznane za zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu i zostało zgłoszone u czterech (0,7%) pacjentów.

Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [18]-[19]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=575
Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane, n (%)	195 (33,9%)
Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem, %	
Łagodne	16,0%
Umiarkowane	5,9%
Ciężkie	1,2%
Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem, %	
Suchość w jamie ustnej	7,1%
Zaparcia	4,7%
Niestrawność	2,3%

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=575
Niewyraźne widzenie	1,6%

^ wartości podane w referencji.

Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, której stosowanie wiąże się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania i niewymagających przerwania leczenia, o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny i tamsulosyny, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), zaparcia (3,2%), niestrawność (2,4%), zawroty głowy (1,4%), niewyraźne widzenie (1,2%), zmęczenie (1,2%) oraz zaburzenia wytrysku (1,5%). Ostre zatrzymanie moczu to najcięższe działanie niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania skojarzenia solifenacyny i tamsulosyny (0,3%).

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny w porównaniu do terapii skojarzonej lub monoterapii jednym z leków.

Podsumowanie wyników i wniosków z analizy klinicznej:

Wyniki badania NEPTUNE wskazują na wysoką skuteczność w zakresie zmniejszania nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, zwłaszcza tych związanych z gromadzeniem oraz oddawaniem moczu (tj. objawami w fazie napełniania i opróżniania pęcherza) po zastosowaniu ocenianego produktu złożonego oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była niska i zgodna z wcześniejszymi doświadczeniami dotyczącymi politerapii składnikami produktu złożonego. Wysoka skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa podczas leczenia produktem złożonym potwierdzono w długoterminowym badaniu NEPTUNE II, podczas którego wykazano, że poprawa objawów uzyskana po 4. tygodniach farmakoterapii utrzymywała się do 52. tygodni badania.

Aktualnie pacjenci z rozpatrywanym wskazaniem, tj. z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii i wymagają stosowania terapii skojarzonej dwoma lekami, nie mają refundowanego dostępu do produktów złożonych, zawierających dwie substancje czynne w ramach jednej tabletki, co może stanowić pewne ograniczenie, gdyż wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych tabletek może obniżyć się stopień przestrzegania zaleceń dotyczących prawidłowej farmakoterapii, szczególnie w przypadku osób starszych. Stosowanie produktu złożonego może przyczynić się do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Na podstawie wyników uzyskanych po przeprowadzeniu badań klinicznych oceniających stopień przestrzegania zaleceń medycznych przez pacjenta, posługując się parametrami *adherence*, *compliance* i *persistence* wykazano, że pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w porównaniu z częstszym dawkowaniem. Dlatego korzystne wydaje się leczenie za pomocą produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg zamiast przyjmowania dwóch oddzielnych tabletek zawierających te substancje czynne, co przez zmniejszenie częstotliwości dawkowania może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń w ramach praktyki klinicznej i wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów stosowanych terapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

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

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [44], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [46] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [47].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [44] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 17 lutego 2023 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 17 lutego 2023 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	Pacjenci dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)	Podanie leku złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu): <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napęczenia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii; w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. 	Podanie leku złożonego: <ul style="list-style-type: none"> w innej postaci; w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu; z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.
(C) komparator/refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 5 mg i tamsulosyną chlorowodoru w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki.	<ul style="list-style-type: none"> politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 10 mg i tamsulosyną chlorowodoru w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki; komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia, profilu bezpieczeństwa oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence, compliance, persistence*</i> .	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; badania kliniczne; 	<ul style="list-style-type: none"> badania: <ul style="list-style-type: none"> oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniające efektywność kosztową; przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	

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

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) populacja pacjentów (ang. Population)	Pacjenci dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.
(I) interwencja wnioskowana (ang. Intervention)	Podanie leku złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu): <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii; • w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. 	Podanie leku złożonego: <ul style="list-style-type: none"> • w innej postaci; • w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu; • z częstotliwością niezgodną z Charakterystyką Produktu Leczniczego Solitombo® tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.
(C) komparator/refundowana technologia opcjonalna (ang. Comparison)	Politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 5 mg i tamsulosyną chlorowodorku w dawce 0,4 mg przyjmowanymi jako oddzielne leki.	<ul style="list-style-type: none"> • politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 10 mg i tamsulosyną chlorowodorku w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki; • komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. Outcomes)	Z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, zależnej od zdrowia jakości życia, profilu bezpieczeństwa oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: <i>adherence, compliance, persistence</i> *.	<ul style="list-style-type: none"> • dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; • dotyczące trzecie rzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. Study)	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); • meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze; • opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; • opracowania uwzględniające badania kliniczne; • opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); • opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

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

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę bursztynianu i tamsulosynę chlorowodoru względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- *European Medicines Agency (EMA)*, publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- *Food and Drug Administration (FDA)*;
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *Efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *Effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [44].

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań

o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [45], [46]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *Domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym siedem określonych kategorii, takich jak:

- dobór próby;
- utajenie kodu randomizacji;
- zaślepienie uczestników i personelu;
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego;
- niekompletne dane dotyczące wyników;
- wybiórcze publikowanie wyników;
- inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach.

Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *High risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *Unclear risk of bias*) [45].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [44] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [50].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [44]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocena jakości metodologii przeглядów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [44], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [51] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *Publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [51].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego według autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej ocenianej w badaniach klinicznych do stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce;
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych.

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *Superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *Non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *Standard deviation, SD*) lub błędu standardowego (ang. *Standard error, SE*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami;
 - dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metod przeprowadzenia badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

- korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB);
- ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR);
- ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto});
- parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD)

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$).

W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego;
- dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji.

Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego (0 przypadków danego zdarzenia klinicznego), wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku zidentyfikowania badań obserwacyjnych dwuramiennych dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect[®] 3.

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *Head-to-Head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *Adjusted Indirect Comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [52]-[56].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [53] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [55]-[57].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

Przy określeniu jako wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności.

2.9.3. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (podawanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę bursztynianu z tamsulosyną chlorowodorku) z wybranym komparatorem (podawanie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku w politerapii) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [47]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2016 i StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie w monoterapii.

Opis problemu zdrowotnego

Łagodny rozrost gruczołu krokowego stanowi jedną z najczęstszych chorób u mężczyzn, pojawiających się wraz z wiekiem. Może wiązać się z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS*), które pogarszają jakość życia z powodu zaburzenia normalnej dziennej aktywności, jak i snu. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych są zazwyczaj dokuczliwe objawy w postaci częstego oddawania moczu, naglącego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu oraz uczucia niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego [59], [67], [68]. W przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu, które wymagają leczenia chirurgicznego, a także zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwiomocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon [68].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision; ICD-10*) klasyfikuje rozrost gruczołu krokowego pod kodem ICD-10: N40 [69].

Tabela 3. Klasyfikacja rozrostu gruczołu krokowego wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [69].

Kod	Opis
N40	Rozrost gruczołu krokowego
N40.1	Rozrost gruczolakowłóknisty (gruczołu krokowego)
N40.3	Powiększenie (łagodne) (gruczołu krokowego)
N40.6	Przerost (łagodny) (gruczołu krokowego)

Objawy ze strony dolnych dróg moczowych wynikające z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są związane z fazą napełniania i fazą opróżniania pęcherza moczowego. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych dotyczące fazy gromadzenia moczu to objawy „podrażnieniowe” (częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu, naglące parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji,

nietrzymanie moczu z parcia) oraz dotyczące fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego – objawy przeszkodowe (trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, pod koniec mikcji kropelkowanie moczu, uczucie zalegania moczu w pęcherzu) [60].

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań w miarę upływu jej trwania. Progresja łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przejawia się przede wszystkim ostrym zatrzymaniem moczu, koniecznością leczenia chirurgicznego i nasileniem się dokuczliwości objawów, ale także pojawieniem się lub nasileniem niewydolności nerek oraz wystąpieniem epizodów zakażenia układu moczowego i kamicy pęcherza moczowego. Progresja jest silnie związana z wiekiem, wyjściową objętością gruczołu krokowego, stężeniem antygenu specyficznego dla prostaty, stopniem nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz wielkością przepływu moczu przez cewkę [61]. Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnym schorzeniem u mężczyzn i pomimo że bezpośrednio nie zagraża życiu, może znacząco wpływać na jakość życia chorego. Choroba progresywnie obniża samoocenę pacjenta, natomiast objawy ze strony dolnych dróg moczowych wpływają negatywnie na seksualność [62].

Epidemiologia

Łagodny rozrost gruczołu krokowego występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia, u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia oraz u około 80% mężczyzn po 70. roku życia. Rozpowszechnienie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na świecie wynosi od 13% do 43%, w zależności od: metody oceny, kraju i wieku osób badanych [63], [68]. W ramach badania *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) przeprowadzonego w 2019 roku, dokonano analizy światowych trendów i częstości występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w 21 regionach geograficznych i 204 krajach. Szacunki wykazały, że na całym świecie w 2019 roku żyło około 94 mln osób z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w porównaniu z 51,1 mln przypadków w 2000 roku [101].

Częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych związanych z rozwojem łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wzrasta z wiekiem i wynosi około 44% u mężczyzn w wieku powyżej 70. roku życia [63], [68]. Dane uzyskane w ramach badania przeprowadzonego w populacji ogólnej mężczyzn w wieku 40-79 lat mieszkających w amerykańskim hrabstwie Olmsted wskazują, że objawy ze strony dolnych dróg moczowych o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dotyczą 13% mężczyzn w wieku 40-49 lat oraz 28% mężczyzn w wieku powyżej 70 lat [64]. W brytyjskim badaniu wykazano, że rozpowszechnienie objawów ze strony dolnych dróg moczowych wśród 1 500 mężczyzn w wieku od 50. roku życia wyniosło 41% [72]. Inne dane dla Wielkiej Brytanii wskazują, że wśród mężczyzn w wieku od 40. roku życia rozpowszechnienie umiarkowanych do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych wynosi 10-41% i wzrasta wraz z wiekiem [73]. W innym badaniu stwierdzono,

że roczna zapadalność na choroby dolnych dróg moczowych towarzyszących łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego wynosi 15 na 1 000 mężczyzn (95% CI: 14,8; 16,1). Zapadalność wzrasta liniowo z wiekiem od 3 przypadków rocznie na 1 000 mężczyzn (95% CI: 2,4; 3,6) w wieku 45-49 lat do maksymalnej wartości 38 przypadków rocznie na 1 000 mężczyzn w wieku 75-79 lat (95% CI: 34,1; 42,9). Po 80. roku życia zapadalność jest stała. Raportowane w tym badaniu rozpowszechnienie było najmniejsze wśród mężczyzn w wieku 45-49 lat (2,7%) i wzrastało z wiekiem do maksymalnej wartości wśród mężczyzn w wieku 80 lat (24%) [63].

Badania przekrojowe pokazały, że rozpowszechnienie objawów ze strony dolnych dróg moczowych o umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia wyniosło 10% w Holandii (80 774 mężczyzn w wieku \geq 45 lat), 17% w Hiszpanii (1 804 mężczyzn w wieku \geq 40 lat), 18% we Francji (2 972 mężczyzn w wieku 50–80 lat), 24% w Iranie (7 374 mężczyzn w wieku \geq 40 lat), 25% w Turcji (257 mężczyzn w wieku 40–79 lat), oraz 25%, 42% i 46% w Stanach Zjednoczonych (odpowiednio 1 050 mężczyzn w wieku 50–79 lat, 441 mężczyzn w wieku $>$ 50 lat i 5 697 mężczyzn w wieku \geq 65 lat) [73].

W badaniu przeprowadzonym w Lublinie w 2000 roku, w którym udział wzięło 1 004 mężczyzn, łagodny rozrost gruczołu krokowego zdiagnozowano u 77,1% osób w wieku od 51. do 70. roku życia. Dane dotyczące epidemiologii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w Polsce są ograniczone, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące jego istnienie występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia [64]. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2022, w Polsce żyło około 6,3 mln mężczyzn powyżej 50. roku życia [65]. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, który u 75,5% będzie dawał objawy ze strony dolnych dróg moczowych o umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia, a 87% pacjentów wymagać będzie farmakoterapii, można oszacować, że około 2,1 mln mężczyzn po 50. roku życia będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [65]. Na podstawie wyników badania epidemiologicznego, którego celem była charakterystyka profilu pacjentów odwiedzających gabinet urologiczny z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych charakterystycznych dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz ocena czynników wpływających na wybór metody leczenia (badanie MOTO-BIP) ustalono, że jakiegokolwiek objawy ze strony dolnych dróg moczowych (o dowolnym nasileniu) zgłosiło 91% badanej populacji. Stopień nasilenia objawów przedstawiał się następująco: niewielkie nasilenie – 17% pacjentów, umiarkowane – 59%, duże – 24% [65]. Kliniczne objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego występują u 15-20% mężczyzn w wieku 55-75 lat, a szacuje się, że 20% z nich będzie wymagać interwencji lekarskiej [68].

Wyniki przeprowadzonego badania LUTS Polska, pierwszego reprezentatywnego dla wnioskowanej populacji badania epidemiologicznego, wskazują, że objawy ze strony dolnych dróg moczowych, takie jak nietrzymanie moczu, nokturia czy częstomocz oraz zespół pęcherza nadreaktywnego, stanowią

częsty i uciążliwy problem w populacji polskiej. W badaniu tym częstość występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych oceniono z zastosowaniem dwóch definicji:

- I - gdy występuje co najmniej jeden objaw z fazy napełniania lub opróżniania pęcherza, lub fazy pomikcyjnej z częstością co najmniej „mniej niż połowa” (66,2%);
- II – gdy występuje co najmniej jeden objaw z fazy napełniania lub opróżniania pęcherza, lub fazy pomikcyjnej z częstością co najmniej „około połowa” (46,2%) [66].

Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych, w tym objawów w fazie napełniania i opróżniania pęcherza u mężczyzn – wyniki badania LUTS Polska [66].

	Mężczyźni			
	Częstość występowania objawu (wg. definicji I)		Częstość występowania objawu (wg. definicji II)	
	n	%	n	%
Objawy w fazie napełniania pęcherza [gromadzenia moczu]				
Nokturia	805	30,8	361	13,8
Częstotliwość oddawania moczu	871	27,9	480	18,4
Pilność oddawania moczu	471	18	259	9,9
Pilność oddania moczu z obawą o niekontrolowane oddanie moczu	324	12,4	194	7,4
Nietrzymanie moczu z powodu parcia naglącego	109	4,2	61	2,3
Nietrzymanie moczu wysiłkowe	53	2	31	1,2
Nietrzymanie moczu o podłożu mieszanym	55	2,1	30	1,1
Wyciek moczu bez przyczyny	64	2,5	31	1,2
Zaburzenia w fazie opróżniania (mikcji)				
Przerywany strumień moczu	291	11,1	183	7
Oslabiony strumień moczu	458	17,5	271	10,4
Trudności z rozpoczęciem mikcji (ang. <i>hesitancy</i>)	268	10,3	133	5,1
Oddawanie moczu z wysiłkiem	179	6,9	101	3,9
Rozpryskiwanie się moczu (rozproszony strumień moczu)	258	9,9	131	5
Wykapywanie moczu po mikcji	542	20,8	348	13,3
Objawy po mikcji				
Uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza (zalegania moczu po mikcji)	315	12,1	177	6,8
Wykopywanie moczu po mikcji	177	6,8	87	3,3

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W powyższej tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych objawów LUTS u mężczyzn, w tym objawów w fazie napełniania i opróżniania pęcherza. Należy zaznaczyć, że powyższe dane mogą dotyczyć LUTS wywołanego również innymi przyczynami niż łagodny rozrost gruczołu krokowego [66].

Najnowsze dane dotyczące chorobowości rozrostu gruczołu krokowego z lat 2018-2021 pochodzące z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Findarts Duo® [67]. Liczba pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem ICD-10: N40 w 2021 roku wynosiła 1 120 659 osób.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 (rozrost gruczołu krokowego) w latach 2018-2021 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [67].

Populacja	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2020	Rok 2021
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku ≥ 18 lat	1 102 609	1 152 201	1 072 250	1 120 659
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 w wieku ≥ 75 lat	340 202	352 051	336 807	374 942
Odsetek pacjentów powyżej 75 r.ż. wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40	30,9%	30,6%	31,4%	31,0%

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do zapadalności i chorobowości wnioskowanej populacji, tj. mężczyzn z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Należy zaznaczyć, że z uwagi na fakt, że lek Solitombo® ma być stosowany jako zamiennik politerapii solifenacyną i tamsulosyną, w celu uproszczenia schematu leczenia, ewentualna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Solitombo® nie wpłynie na wzrost liczby pacjentów stosujących terapię solifenacyną i tamsulosyną - zwiększy jedynie liczbę dostępnych im opcji terapeutycznych.

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Solitombo® zostanie przedstawione w Analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis, BIA*).

Diagnostyka i metody leczenia

Przyczyny rozrostu gruczołu krokowego pozostają do końca niewyjaśnione. Podstawowymi testami w procesie diagnostycznym jest badanie ogólne moczu, w celu wykrycia ewentualnego zakażenia układu moczowego oraz badanie krwi, podczas którego oprócz parametrów hematologicznych i biochemicznych

określa się poziom antygenów specyficznych dla prostaty (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA) uważanych za marker objętości gruczołu krokowego.

Dodatkowo wskazane jest przeprowadzenie badania fizykalnego, które obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych, badanie *per rectum*, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, badanie urodynamiczne a także ocena stopnia nasilenia przeszkody podstępcherzowej (ang. *Benign Prostatic Obstruction*, BPO), polegającej na pomiarze tempa przepływu moczu przez cewkę w czasie naturalnej mikcji (urowflowmetria) [64], [77], [78].

Wskazania do leczenia chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego określa się na podstawie stopnia uciążliwości objawów ze strony dolnych dróg moczowych i nasilenia przeszkody podstępcherzowej dla odpływu moczu. Aktualna taktyka postępowania sprowadza się do prewencji postępu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, minimalizowania dolegliwości, poprawy jakości życia i zapobiegania powikłaniom. Wskazaniem do leczenia zabiegowego jest przeszkoda podstępcherzowa, która nie reaguje na leczenie farmakologiczne oraz powikłania, którymi może być niewydolność nerek, kamienie moczowe pęcherza, uchyłki w pęcherzu, nawracające zakażenia układu moczowego, makroskopowy krwiomocz czy postępująca dysfunkcja pęcherza moczowego [60], [64].

Leczenie farmakologiczne jest stosowane, gdy pojawiają się dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się około 80% chorych z umiarkowanymi lub nasilonymi objawami, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie zabiegowe. Wyniki przeprowadzonego badania epidemiologicznego w Polsce wskazały, że 4,5% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych charakterystycznych dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, nie zostało poddanych żadnemu leczeniu (1,5% nie wymagało leczenia). Zabieg operacyjny przeprowadzono u 3% pacjentów, a lek roślinny podawano 7% pacjentów. U pozostałych pacjentów, tj. 87% zastosowano farmakoterapię [65]. Co więcej, szacuje się, że około 30% pacjentów poddanych leczeniu farmakologicznemu, nie osiągnie zadowalającej poprawy i będzie skierowanych do leczenia zabiegowego [61].

Rekomendowanymi lekami stosowanymi w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych są inhibitory 5 α -reduktazy (5-ARI), adrenolityki alfa 1 (A-1-ADRN), leki antycholinergiczne/agoniści receptorów muskarynowych, desmopresyna, inhibitory fosfodiesterazy-5 i preparaty pochodzenia roślinnego (fitoterapia). Leczenie farmakologiczne stosowane jest do momentu wystąpienia progresji choroby wymagającej leczenia zabiegowego [60], [64], [74]. Dobór leków jest uzależniony od objawów łagodnego rozrostu prostaty tj. objętości gruczołu krokowego, poziomu swoistego antygeny prostaty a także objawy upośledzenia gromadzenia moczu [75], [76].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi podawanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę bursztynianu i tamsulosynę chlorowodorku (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), który stosowany będzie w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Zalecana dawka produktu Solitombo® to jedna tabletka, zawierająca 6 mg solifenacyny bursztynianu + 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku, co odpowiada 4,5 mg solifenacyny bursztynianu i 0,37 mg tamsulosyny chlorowodorku, podawana raz na dobę, doustnie, niezależnie od posiłków [35].

Produkt leczniczy Solitombo® jest złożonym produktem leczniczym w postaci tabletek, zawierającym dwie substancje czynne, solifenacynę i tamsulosynę, które mają niezależne od siebie, uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS) w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).

(C) Komparator (ang. *Comparison*) – technologia opcjonalna, którą stanowi politerapia solifenacyną bursztynianu w dawce 5 mg i tamsulosyną chlorowodorku w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi jako oddzielne leki.

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [44], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory dla produktu leczniczego Solitombo® (leku złożonego z solifenacyny i tamsulosyny), stosowanego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii, rozpatrzono wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 roku [49] w Polsce, w analizowanym wskazaniu (w leczeniu

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego) refundowane są leki w ramach grup limitowych, przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 6. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu rozrostu gruczołu krokowego (stan na lipiec 2023) [49].

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory alfa-adrenergiczne	Tamsulosini Hydrochloridum Tamsulosinum Alfuzosini hydrochloridum	Finansowane wskazanie: przerost gruczołu krokowego Poziom odpłatności: ryczałt
	Terazosinum Doxazosini mesilas Doxazosinum	Finansowane wskazanie: Przerost gruczołu krokowego; poziom odpłatności: ryczałt Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, poziom odpłatności: 30% W przypadku Doxazosini mesilas i Doxazosinum również 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, poziom odpłatności: 30%
	Silodosinum	Finansowane wskazanie: Leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn Poziom odpłatności: 30%
	Finasteridum Dutasteridum	Finansowane wskazanie: przerost gruczołu krokowego; Poziom odpłatności: ryczałt Finansowane wskazanie: Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, poziom odpłatności: 30%
75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna	Solifenacini succinas	Refundowane wskazanie: zespół pęcherza nadreaktywnego Poziom odpłatności: 30%
	Tolterodini Hydrogenotartras Tolterodini tartras	Refundowane wskazanie: Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym Poziom odpłatności: 30%
76.1, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokery receptora alfaadrenergicznego w skojarzeniu z inhibitorami 5-alfa reduktazy	Dutasteridum + Tamsulosini hydrochloridum	Refundowane wskazanie: Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego Poziom odpłatności: 30%

Solifenacyna i toltreodyna są refundowane w Polsce we wskazaniu obejmującym zespół pęcherza nadreaktywnego, ale w praktyce zespół pęcherza nadreaktywnego może być efektem przeszkody podpęcherzowej spowodowanej łagodnym rozrostem prostaty. Pęcherz nie opróżnia się całkowicie w czasie mikcji, powstają zmiany wsteczne pęcherza i pogrubienie jego ściany, które prowadzą do

nadreaktywności pęcherza [70], [71]. Zatem w refundowanym wskazaniu dla solifenacyny i toltredyny zawierają się również pacjenci z pęcherzem nadreaktywnym spowodowanym łagodnym rozrostem prostaty.

Stosowanie solifenacyny lub tamsulosyny w monoterapii wykluczono z puli potencjalnych komparatorów do porównania ze złożonym produktem leczniczym Solitombo®; jest to także zgodne z podejściem analityków AOTMiT, którzy w analizie weryfikacyjnej dla leku złożonego z dutasterydu i tamsulosyny (Duodart®) stwierdzili, że nie ma potrzeby porównywania dutasterydu i tamsulosyny z jakąkolwiek monoterapią [68].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia monoterapii, u pacjentów z łagodnym rozrostem prostaty i objawami ze strony dolnych dróg moczowych zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej, złożonej z dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania, w zależności od tego jakie objawy dominują u pacjenta.

Terapia skojarzona za pomocą α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy rekomendowana jest u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych, powiększeniem gruczołu krokowego (>30 lub 40 cm³) i zwiększonym ryzykiem progresji choroby [75], [76]. Z kolei terapia skojarzona α -bloкера i antagonisty receptorów muskarynowych (np. tamsulosyna + solifenacyna) jest zalecana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych i z objawami upośledzenia gromadzenia moczu w pęcherzu (parcie na mocz, częstomocz, nokturia), jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [76]. Ze względu na powolne działanie inhibitorów 5 α -reduktazy i z uwagi na fakt, że nadają się tylko do długotrwałego leczenia [75], [102], wykazują inny mechanizm działania niż antagoniści receptorów muskarynowych a widoczne efekty obniżenia objętości prostaty mogą być obserwowane dopiero po kilku miesiącach terapii, z grona komparatorów dla złożonego produktu leczniczego Solitombo® wykluczono schematy zawierające inhibitory 5 α -reduktazy.

Rozpatrując skład złożonego produktu leczniczego Solitombo® będzie on stosowany w praktyce w miejsce aktualnie stosowanej politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w celu uproszczenia schematu leczenia u pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Podsumowując, jedynym odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną) do porównania z preparatem Solitombo® będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu solifenacyny i tamsulosyny w politerapii (w postaci oddzielnych preparatów).

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 7. Zestawienie opcji terapeutycznych zawierających solifenacynę w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, będących jedynym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (stan na lipiec 2023) [49].

Substancja czynna	Nazwa, postać leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją
<i>Solifenacini succinas</i>	Adablok, tabl. powł., 5 mg	<u>75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniach moczu - solifenacyna, tolterodyna</u>	16,20	21,26	17,06	Zespół pęcherza nadreaktywnego
	Afenix, tabl. powł., 5 mg		13,41	18,33	17,06	
	Aurosolin, tabl. powł., 5 mg		12,95	17,85	17,06	
	Beloflow, tabl. powł., 5 mg, 30 sztuk		9,99	14,74	14,74	
	Beloflow, tabl. powł., 5 mg, 90 sztuk		29,97	40,09	40,09	
	Silamil, tabl. powł., 5 mg		10,69	15,47	15,47	
	Solifenacin Stada, tabl. powł., 5 mg		14,26	19,22	17,06	
	Solinco, tabl. powł., 5 mg		13,23	18,14	17,06	
	Soreca, tabl. powł., 5 mg		12,94	17,84	17,06	
	Uronorm, tabl. powł., 5 mg		15,12	20,13	17,06	
	Vesisol, tabl. powł., 5 mg		14,52	19,50	17,06	
	Vesoligo, tabl. powł., 5 mg		15,12	20,13	17,06	
	Zevesin, tabl. powł., 5 mg, 100 sztuk		42,13	53,32	53,32	
	Zevesin, tabl. powł., 5 mg, 30 sztuk		14,69	19,67	17,06	
<i>Tamsulosini hydrochloridum*</i>	Adatam XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg, 120 sztuk	<u>76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne.</u>	71,98	85,74	73,92	Przerost gruczołu krokowego
	Adatam XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg, 30 sztuk		17,99	23,22	18,48	
	Adatam XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,4 mg, 90 sztuk		53,99	65,43	55,44	
	Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg, 30 sztuk		17,64	22,85	18,48	
	Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg, 90 sztuk		52,92	64,31	55,44	

Solitoambo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Substancja czynna	Nazwa, postać leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją
	mg, 90 sztuk					
	TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0.4 mg, 30 sztuk		18,32	23,56	18,48	
	Tamsiger, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.4 mg, 30 sztuk		10,78	15,65	15,65	
	Tanyz ERAS, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg, 30 sztuk		17,91	23,14	18,48	
	Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.4 mg, 30 sztuk		17,98	23,21	18,48	
	Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.4 mg, 60 sztuk		35,96	44,50	36,96	
	Uprox XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.4 mg, 90 sztuk		53,95	65,39	55,44	
<i>Tansulozinum</i>	Omic Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg		19,12	24,41	18,48	

*w tabeli przedstawiono informacje o preparatach dostępnych postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu (analogicznie jak we wnioskowanej interwencji); oprócz tabletek dostępne i refundowane są również postaci kapsułkowe.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. Outcome) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - zmianę nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzoną w kwestionariuszu IPSS lub AUA-SI;
 - zmianę Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS);
 - zmianę objętości gruczołu krokowego (PV);
 - zmianę maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax), ocena średniej szybkości przepływu moczu (Qave);
 - zmianę czasu trwania mikcji – łącznego czasu oddawania moczu,
 - zmianę czasu przepływu – mierzalnego czasu oddawania moczu,
 - zmianę stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA);
 - zmianę objętości zalegającego moczu po mikcji;
 - zmianę objętości oddawanego moczu;
 - zmianę częstości mikcji na dobę (w tym w ciągu dnia i nocy);
 - zmianę częstości epizodów parcia naglącego i nietrzymania moczu;

- zmiana liczby zużytych wkładek chłonnych (wkładek pochłaniających mocz);
- ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu;
- czas do pierwszego przypadku ostrego zatrzymania moczu;
- ryzyko wystąpienia progresji klinicznej łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
- czas do wystąpienia progresji klinicznej łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
- konieczność leczenia zabiegowego (chirurgicznego);
- wpływ na funkcje seksualne (ocena pacjenta);
- jakość życia;
- stopień przestrzegania zaleceń terapii, oceniany za pomocą pojęć takich jak *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOR].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Wyniki zidentyfikowanych/zidentyfikowanego:

- badań retrospektywnych dotyczących przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarza przedstawiono w rozdziale 5., randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy - badanie o akronimie NEPTUNE oraz jego otwartej, przedłużonej fazy – badanie o akronimie NEPTUNE II i badania przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej w rozdziale 6., wyniki porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorem w rozdziale 7.; *critical appraisal* oraz charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących w tych badaniach przedstawiono w rozdziale 16.4, ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w przypadku badania randomizowanego w rozdziale 16.9., ocenę badań w skali NOS w rozdziale 16.10 i w skali NICE w rozdziale 16.11.;
- badania o niższej wiarygodności przedstawiono w rozdziale 8.;
- publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 9.;
- opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych) przedstawiono w rozdziale 10.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 16.13. a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 12.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 8. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: solifenacyna/tamsulosyna) oraz komparatora (solifenacyna i tamsulosyna podawane w postaci oddzielnych tabletek) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Populacja	Porównanie/Interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pierwotne badania kliniczne dla produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny			
Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię α-blokerem.	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg vs produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg vs monoterapia tamsulosyną 0,4 mg vs placebo	bezpośrednie	Badanie o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10]
Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię α-blokerem.	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg vs produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg	bezpośrednie	Badanie o akronimie NEPTUNE II [11]-[17]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, towarzyszącymi łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niereagujący na monoterapię α-blokerem i/lub inhibitorem 5α-reduktazy.	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg	-	Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]
Badania pierwotne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego			
Mężczyźni z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną.	Solifenacyna 5 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs tamsulosyna 0,4 mg + placebo	bezpośrednie	Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Solifenacyna 3 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs solifenacyna 9 mg + tamsulosyna 0,4 mg vs solifenacyna 3 mg vs solifenacyna 6 mg vs solifenacyna 9 mg vs tamsulosyna 0,4 mg vs placebo	bezpośrednie	Badanie o akronimie SATURN [22]-[31]
Badania, w których analizowano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. <i>adherence</i>), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. <i>compliance</i>) i wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)			

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Produkt złożony zawierający α -bloker/lek antymuskarynowy vs α -bloker + lek antymuskarynowy vs produkt złożony zawierający α -bloker/inhibitor 5 α -reduktazy vs α -bloker + inhibitor 5 α -reduktazy	bezpośrednie	Drake i wsp. 2017 [32]
Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych.	Produkt złożony zawierający α -bloker/lek antymuskarynowy vs α -bloker + lek antymuskarynowy	bezpośrednie	Landeira i wsp. 2020 [33]
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Produkt złożony zawierający dutasteryd/tamsulosynę vs α -bloker + inhibitor 5 α -reduktazy	bezpośrednie	Eisen i wsp. 2020 [34]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Produkt złożony zawierający solifenacynę/tamsulosynę	-	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg vs produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg vs monoterapia tamsulosyną 0,4 mg vs placebo	bezpośrednie	Li i wsp. 2015 [38]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.	Solifenacyna + tamsulosyna vs tamsulosyna	bezpośrednie	Gong i wsp. 2015 [39]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego.	α -bloker + lek antymuskarynowy vs α -bloker vs lek antymuskarynowy vs placebo	bezpośrednie	Pang i wsp. 2021 [40]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	Solifenacyna + tamsulosyna vs tamsulosyna	bezpośrednie	Song i wsp. 2020 [41]
Pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	α -bloker vs lek antymuskarynowy vs agonista receptora beta-3 adrenergicznego vs inhibitor fosfodiestrazy typu 5 vs placebo	bezpośrednie	[42]-[43]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego	Charakterystyka Produktu Leczniczego	-	[35]

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[36]
--	---	--	------

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

5. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOSOWANIEM PRODUKTU ZŁOŻONEGO A PARAMETRAMI OBRAZUJĄCYMI STOPIEŃ PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania obserwacyjne, w których analizowano zależność między przyjmowaniem preparatu złożonego w formie pojedynczej tabletki (ang. *Fixed-Dose Combination*, FDC) lub politerapii dwóch odrębnych produktów w ramach terapii skojarzonej w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych a parametrami obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, takimi jak: przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), stosowanie się do zaleceń lub podporządkowanie się zaleceniom (ang. *compliance*) i wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*).

Zidentyfikowano badanie dotyczące:

- leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy lub inhibitor 5 α -reduktazy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy: Drake i wsp. 2017 [32];
- leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy o ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce: Landeira i wsp. 2020 [33];
- leczenia produktem złożonym zawierającym dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i inhibitora 5 α -reduktazy: badanie Eisen i wsp. 2020 [34].

Z uwagi na różnice w:

- metodyce badań;
- długości okresu leczenia i obserwacji;
- definicji ocenianych punktów końcowych i/lub sposobie ich raportowania;
- charakterystykach wyjściowych pacjentów;

przeprowadzenie meta-analizy ww. badań uznano za niewskazane.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 19.5. natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

Do oceny wyników tych badań wykorzystano poniższe parametry:

- ang. *adherence* – obrazujące stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowanego leczenia, przestrzegania diety czy modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa stopień współpracy pacjenta z lekarzem („przestrzeganie zaleceń”);
- ang. *compliance* - obrazujące postępowanie pacjenta zgodne z zaleceniami medycznymi dotyczącymi zakresu, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i pory dnia zgodnie z zaleconym schematem („stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”);
- ang. *persistence* – obrazujące postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, zwłaszcza dotyczącymi przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej („wytrwałość w leczeniu”) [98], [99].

Tabela 9. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących przestrzegania zaleceń medycznych w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Wnioski
Badania dotyczące trwałości leczenia i przestrzegania zaleceń przez pacjentów			
Drake i wsp. 2017 [32]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe.</p> <p><u>Populacja pacjentów:</u> mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy, N=665.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i leku antymuskarynowego, N=1 226.</p>	<p>Wykazano, że wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) była znacznie większa u pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną dwoma tabletkami stosowanymi jednocześnie. Wytrwałość w leczeniu była wydłużona u mężczyzn, którzy otrzymywali terapię skojarzoną zawierającą solifenacynę w porównaniu z innymi lekami antymuskarynowymi. Wyniki badania pokazały również, że przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) było podobne wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię produktem złożonym i terapią skojarzoną.</p>
Landeira i wsp. 2020 [33]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe.</p> <p><u>Populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy, N=790.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce, N=209.</p>	<p>Leczenie α-blokerami i lekami antymuskarynowymi w postaci produktu złożonego o ustalonej dawce wiązało się z lepszą wytrwałością w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzeganiem zaleceń (ang. <i>adherence</i>) w porównaniu z terapią skojarzoną w dowolnej dawce.</p>
Eisen i wsp. 2020 [34]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe.</p> <p><u>Populacja pacjentów:</u> pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokeru i inhibitora 5-α reduktazy w dowolnej dawce, N=141 667.</p>	<p>Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) przez pacjentów było znacznie wyższe u pacjentów otrzymujących dutasteryd i tamsulosynę w postaci produktu złożonego o ustalonej dawce w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną. Zaobserwowano niewielkie różnice w wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) pomiędzy grupą przyjmującą produkt złożony a grupą przyjmującą terapię skojarzoną.</p>

Badanie Drake i wsp. 2017 [32]

Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W badaniu oceniano:

- wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*), rozumianą jako czas od rozpoczęcia terapii do pierwszego odstawienia produktu złożonego lub co najmniej jednego z leków wchodzących w skład terapii skojarzonej. Raportowano wyniki dotyczące oceny mediany czasu do odstawienia leku oraz odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu do 12 miesięcy;
- przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), określany jako wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*, MPR), czyli okres, w którym pacjenci stosowali zalecaną farmakoterapię. Pacjentów uznawano za przestrzegających zalecenia, jeśli osiągnęli oni wynik wskaźnika MPR $\geq 80\%$.

Tabela 10. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32].

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego	HR/OR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	112 N=1226	HR=2,04 [1,77; 2,35]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	367/1226 (29,9%)	OR=2,46 [2,02; 3,01]*	p<0,05*
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α-bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera z solifenacyną				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	121 N=742	HR=1,94 [1,67; 2,26]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	225/742 (31,1%)	OR=2,42 [1,93; 3,03]*	p<0,05*

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** dłuższą medianą czasu do odstawienia leczenia oraz większym odsetkiem pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy. Takie same wyniki uzyskano dla pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α -bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera z solifenacyną.

Średni wskaźnik posiadania leku, na podstawie którego oceniono przestrzeganie zaleceń przez pacjentów (ang. *adherence*) był podobny dla mężczyzn z obu grup terapeutycznych. W porównaniu z analizą podstawową (w której jako czas wskazujący na przerwanie leczenia przyjęto 30 dni), dostosowanie czasu do zdefiniowania przerwania terapii skojarzonej do 45., 60. i 90. dni miało minimalny wpływ na wyniki dla terapii skojarzonej, ale wydłużyło medianę czasu do przerwania leczenia w grupie stosującej produkt złożony. W każdym z tych punktów czasowych mediana czasu do odstawienia leku i wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) przez 12 miesięcy były istotnie dłuższe u mężczyzn, którzy otrzymywali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną ($p < 0,001$).

Tabela 11. Czas do odstawienia leczenia podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α -bloker i solifenacynę/lub oba leki w osobnych produktach w porównaniu do terapii zawierającej inne leki antymuskarynowe, przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32].

Punkt końcowy	Produkt złożony zawierający α -bloker i solifenacynę lub oba leki w postaci osobnych preparatów	Terapia skojarzona obejmująca podawanie α -blokera i innego leku antymuskarynowego niż solifenacyna	HR/OR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	214	47-164	HR=1,27-1,77	p<0,37[^]
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, (%)	40,7%	24,6%-31,4%	-	-

[^] wartości podane w referencji.

Ocena podgrupy pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe wykazała, że mediana czasu do odstawienia leczenia była istotnie dłuższa w przypadku stosowania produktu złożonego lub terapii skojarzonej, zawierającej α -bloker i solifenacynę (214 dni) w porównaniu z terapiami zawierającymi inne leki antymuskarynowe (zakres 47–164 dni; $p=0,037$). Podobnie, odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu (ang. *persistence*) przez okres 12 miesięcy, był wyższy w przypadku stosowania produktu złożonego lub terapii skojarzonej zawierającej α -bloker i solifenacynę (40,7%) w porównaniu z pozostałymi połączeniami α -blokerów i innych leków antymuskarynowych (zakres od 24,6% do

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



31,4%). Ze względu na małą liczbę mężczyzn, którzy zmienili schemat leczenia, nie zaobserwowano wyraźnych preferowanych schematów farmakoterapii.

Podsumowując, wykazano, że wytrwałość leczenia była znacznie większa u pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną. Stwierdzono również że wytrwałość w terapii była wydłużona u mężczyzn, którzy otrzymywali terapię skojarzoną zawierającą solifenacynę w porównaniu z innymi lekami antymuskarynowymi.

Badanie Landeira i wsp. 2020 [33]

Celem badania było porównanie wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzegania zaleceń przez pacjentów (ang. *adherence*) skarżących się na objawy ze strony dolnych dróg moczowych, stosujących produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy w ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce. Mediana wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), oceniana jako czas od daty zaindeksowania w bazie danych (tj. pierwszego przepisania leku) do pierwszego odstawienia produktu złożonego lub terapii skojarzonej oraz odsetek pacjentów, którzy nie odstawili żadnego z leków podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji, była dłuższa w grupie pacjentów stosujących produkt złożony niż w grupie stosującej terapię skojarzoną w dowolnej dawce. Najwyższy wskaźnik przerwania leczenia obserwowano w ciągu pierwszych 30 dni, szczególnie w grupie otrzymującej terapię skojarzoną w dowolnej dawce. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów przyjmujących produkt złożony było około trzy razy mniejsze niż w przypadku chorych stosujących terapię skojarzoną w dowolnej dawce. Średni wskaźnik posiadania leku, na podstawie której oceniano przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*), był wyższy w grupie stosującej produkt złożony w porównaniu z grupą otrzymującą terapię skojarzoną i tym samym, więcej pacjentów przyjmujących produkt złożony przestrzegało zaleceń.

Tabela 12. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [33]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy, N=790	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego, N=209	HR/OR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-36]	HR=2,9 [2,4; 3,4]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	246 (31,1%)*	19 (8,9%)*	OR=4,52 [2,73; 7,85]*	p<0,05*
Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)				
MPR, średnia \pm SD	48,8 \pm 37,2	23,1 \pm 28,4	HR=3,40 [2,27; 5,18]^	p<0,05*
Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń [MPR \geq 80%], n (%)	270 (34,2%)	21 (10,0%)	OR=4,65 [2,89; 7,47]*	p<0,05*

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; MPR - wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych produktu złożonego zawierającego α -bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05)** większym odsetkiem pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy a także z lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich, ocenianych na podstawie zmiany średniej punktacji wskaźnika posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*, MPR).

Analiza Kaplana-Meiera mająca na celu ocenę **12-miesięcznej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podanie solifenacyny z tamsulosyną w dowolnej dawce wykazała dłuższą medianę czasu do przerwania leczenia w grupie przyjmującej produkt złożony.** Podobnie odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu (ang. *persistence*) był wyższy w grupie przyjmującej produkt złożony a prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów przyjmujących produkt złożony było około trzy razy mniejsze niż u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną.

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 13. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie solifenacyny i tamsulosyny przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [33]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę i tamsulosynę	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie solifenacyny i tamsulosyny	HR [95% CI]	Wartość p
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)				
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-46]	2,7 [1,9; 3,6]^	p<0,0001^
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	31,1%	12,7%	-	-

^ wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie solifenacyny i tamsulosyny wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05)** wyższym prawdopodobieństwem wytrwania w leczeniu w okresie 12 miesięcy.

Badanie Eisen i wsp. 2020 [34]

Eisen i wsp. 2020 [34] dokonali oceny rzeczywistej wytrwałości (ang. *persistence*) i przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego otrzymujących produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę w ustalonej dawce w porównaniu z terapią skojarzoną obejmującą podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) definiowano jako czas od daty zaindeksowania w bazie danych (tj. pierwszego przepisania leku) do przerwania leczenia, które uznawano za przerwane, gdy w ciągu 90 dni od poprzedniego epizodu terapii (tj. 90-dniowej przerwy) nie wydano żadnej powtórnej recepty. Przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) oceniano na podstawie wyniku wskaźnika posiadania leków (MPR).

Zaobserwowano niewielkie różnice w wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) pomiędzy grupą otrzymującą produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę a grupą otrzymującą terapię skojarzoną obejmującą podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy, gdy zastosowano definicję 90-dniowej przerwy. W 12. miesiącu leczenia 41,8% pacjentów leczonych produktem złożonym i 41,0% pacjentów leczonych terapią skojarzoną trwało w leczeniu, odsetek ten zmniejszył się w 24. miesiącu leczenia odpowiednio do 28,2% i 27,1% pacjentów. Większy odsetek pacjentów leczonych produktem złożonym miał wskaźnik posiadania leków w wysokości $\geq 0,80$, $\geq 0,75$ i $\geq 0,70$ w porównaniu z terapią skojarzoną (p<0,0001). Wyniki wskazują, że pomimo zaobserwowanych niewielkich różnic w wytrwałości leczenia pomiędzy obiema grupami, przestrzeganie zaleceń lekarskich było znacznie większe

w ramieniu leczonym produktem złożonym, co może mieć znaczenie kliniczne, z uwagi na fakt, że lepsze przestrzeganie zaleceń wiąże się z lepszymi wynikami leczenia.

Tabela 14. Wytrwałość w leczeniu (ang. persistence) i przestrzeganie zaleceń (ang. adherence) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [34]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy, N=55 610	OR [95% CI]	Wartość p [^]
Wytrwałość w leczeniu (ang. persistence)				
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	35 972 (41,8%)	22 800 (41,0%)	1,03 [1,01; 1,06]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 24 miesięcy, n (%)	24 268 (28,2%)	15 070 (27,1%)	1,06 [1,02; 1,08]*	p<0,0001
Przestrzeganie zaleceń (ang. adherence)				
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,80$, n (%)	54 301 (63,1%)	32 143(57,8%)	1,25 [1,22; 1,28]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,75$, n (%)	58 347 (67,8%)	34 812 (62,6%)	1,26 [1,23; 1,29]*	p<0,0001
Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,70$, n (%)	61 789 (71,8%)	37 204 (66,9%)	1,06 [1,23; 1,29]*	p<0,0001*

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; MPR - wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05)** wyższym prawdopodobieństwem tzw. wytrwania w leczeniu w okresie obserwacji wynoszącym 12. i 24 miesiące, wyrażonym jako odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,80$, $0,75$ i $0,70$.

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wyniki retrospektywnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują, że stosowanie w populacji pacjentów z LUTS/BPH dwuskładnikowych produktów złożonych w porównaniu do politerapii (tj. stosowania dwóch leków w postaci osobnych tabletek) wiąże się z istotną poprawą przestrzegania zaleceń, dłuższym czasem do przerwania terapii a także wyższym odsetkiem pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu.

Efekty te mogą wynikać np. z mniejszego obciążenia pacjentów, wynikającego z przyjmowania mniejszej liczby tabletek, jak również przekładać się na większą skuteczność leczenia, o czym pośrednio świadczy czas do przerwania terapii. **Podobnych zależności należy się spodziewać w przypadku stosowania interwencji wnioskowanej, tj. produktu złożonego, zawierającego solifenacynę i tamsulosynę, w porównaniu do komparatora tj. terapii skojarzonej tymi samymi substancjami, ale w osobnych tabletkach.**

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Podczas przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną (produkt złożony zawierający solifenacynę 6 mg i tamsulosynę 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) z wybranym dla niej komparatorem (politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg). W związku z tym do zasadniczej części analizy klinicznej postanowiono włączyć wszystkie zidentyfikowane badania, w których oceniano wnioskowaną interwencję, niezależnie od terapii zastosowanej w grupie kontrolnej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono zatem wyniki 3 badań klinicznych uwzględniających ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, dotyczące porównania z nieodpowiednim komparatorem. Zidentyfikowane badania przedstawiono w podziale na:

- badanie randomizowane:
 - NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10] uwzględniające porównanie solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg w produkcie złożonym z solifenacyną 9 mg i tamsulosyną 0,4 mg w produkcie złożonym, monoterapią tamsulosyną 0,4 mg i placebo;
- pozostałe badania:
 - NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17] będące przedłużoną fazą badania NEPTUNE, uwzględniające długoterminową ocenę produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
 - EUROPA [18]-[19] przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10] i jego otwartą, przedłużoną fazę – badanie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17].

Badanie o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10]

Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10] było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem fazy III, prowadzonym w grupach równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, niewystarczająco leczonymi za pomocą głównie monoterapii α -blokerem. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych były umiarkowane do ciężkich i dotyczyły zaburzeń gromadzenia moczu w pęcherzu (objawy w fazie napełnienia pęcherza) i mikcji (objawy w fazie opróżniania pęcherza): wynik ≥ 13 w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*), maksymalny przepływ moczu w zakresie 4,0 – 12,0 ml/s, dwa lub więcej epizodów parcia na mocz trzeciego lub czwartego stopnia w skali postrzegania przez pacjenta intensywności parć naglących (ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, PPIUS*) w ciągu 24 godzin oraz osiem lub więcej mikcji w ciągu 24 godzin. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego (ang. *Fixed-Dose Combination, FDC*) zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w doustnym systemie kontrolowanego wchłaniania (ang. *Oral Controlled Absorption System, OCAS*) w stałej dawce, w porównaniu z placebo i w porównaniu z monoterapią tamsulosyną.

W badaniu 1 334 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:

- badanej I (N=339), w której chorzy otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- badanej II (N=327), w której chorzy otrzymywali tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- badanej III (N=327), w której chorzy otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg;
- kontrolnej (N=341), w której chorzy otrzymywali placebo.

Około połowa pacjentów (55,8%) była leczona z powodu występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, głównie α -blokerami (49,2%), przed 2-tygodniowym okresem wprowadzania placebo (faz *run-in*). Po okresie wstępnym, kwalifikujący się

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pacjenci zostali losowo przydzieleni do 12-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej. Dane zbierano pod koniec okresu wstępnego (wartość wyjściowa) oraz po 4., 8. i 12. tygodniach leczenia. Po zakończeniu badania, pacjenci mogli kontynuować leczenie przystępując do 40-tygodniowego, otwartego badania, w którym dawkę dobierano do potrzeb pacjenta (badanie o akronimie NEPTUNE II, NCT01021332).

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie NEPTUNE [1]-[10].

Opis metod przeprowadzenia badania	Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10]
Metodyka badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III, wielośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS i <i>non-inferiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS).
Populacja	Mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię α -blokerem.
Grupa badana I	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, 1x dobę, N=339. Dawkowanie zgodne z ChPL Solitombo® [35]
Grupa badana II	Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg 1x dobę, N=327.
Grupa badana III	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, 1x dobę, N=327.
Grupa kontrolna	Placebo, 1x dobę, N=341.
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia: 12 tygodni.
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>); - wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score, TUFS</i>). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby wkładek w ciągu 24 godzin); - jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L; - całkowity wynik w Skali Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. <i>The Patient Global Impression, PGI</i>) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinikisty (ang. <i>The Clinical Global Impression, CGI</i>); - profil bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	Populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (ang. <i>Full Analysis Set, FAS</i>) obejmowała pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek badanego leku i mieli całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS na początku badania i jeden wynik w kwestionariuszu IPSS po wartości wyjściowej lub więcej podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby lub wynik w skali TUFS na początku badania i jeden wynik TUFS po wartości wyjściowej lub więcej w okresie leczenia

Opis metod przeprowadzenia badania	Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10]
	<p>metodą podwójnie ślepej próby. Populacja pacjentów zgodna z protokołem (ang. <i>Per-Protocol Set</i>, PPS) obejmowała wszystkich pacjentów z FAS, którzy nie mieli poważnych naruszeń protokołu.</p> <p>Oceny bezpieczeństwa oparto na populacji bezpieczeństwa, zdefiniowanej jako pacjenci, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek podwójnie ślepego badanego leku i zgłosili wszelkie dane po pierwszej dawce podwójnie ślepego badanego leku.</p> <p>FAS obejmował 1 235 pacjentów, PPS obejmował 1 086, a populacja bezpieczeństwa obejmowała 1 328 chorych.</p> <p>Zarówno pierwszorzędowe, jak i drugorzędowe punkty końcowe oceniono przy użyciu modelu mieszanego z grupą leczoną i krajem jako czynnikami stałymi, miejscem badania jako efektem losowym zagnieżdżonym w kraju i wartością wyjściową jako współzmienną.</p>

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUF5 - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); FAS - populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (ang. *Full Analysis Set*); PPS – populacja pacjentów zgodna z protokołem (ang. *Per-Protocol Set*); OAB-q – Kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*); EQ-5D-5L - Europejska 5-wymiarowa 5-poziomowa skala oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life 5-Dimension-5-Level*); PGI - Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*); CGI - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicysty (ang. *The Clinical Global Impression*);

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

Badanie o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17]

Badanie o akronimie NEPTUNE II [11]-[17] było otwartym, wielośrodkowym badaniem fazy III, będącym kontynuacją badania NEPTUNE, w którym możliwe było dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie NEPTUNE. Celem tego badania była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego, zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie NEPTUNE, zaproszono do kontynuacji otwartego, 40-tygodniowego przedłużenia badania NEPTUNE II. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono oddzielnie dla badania NEPTUNE II oraz łącznie dla badań NEPTUNE i NEPTUNE II, aby objąć okres 52 tygodni.

Spośród 1 199 pacjentów, którzy ukończyli badanie NEPTUNE, 1 067 zostało włączonych do badania NEPTUNE II, a 1 066 (88,9%) otrzymało jedną lub więcej dawek badanego leku i zostało przydzielonych do grupy badanej, w której pacjenci początkowo otrzymywali tabletkę produkt złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg dziennie przez 4 tygodnie a następnie otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg lub solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Pacjenci mogli poprosić o zmianę schematu dawkowania podczas każdej

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



kolejnej wizyty (tj. w 16., 28. i 40. tygodniu od punktu wyjściowego w badaniu NEPTUNE). Punkty końcowe oceniano od wartości wyjściowej w badaniu NEPTUNE do ostatniego dnia leczenia w badaniu NEPTUNE II (do 52. tygodni).

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17].

Opis metod przeprowadzenia badania	Badanie o akronimie NEPTUNE II [11]-[17]
Metodyka badania	Badanie otwarte, wieloośrodkowe, fazy III, będące przedłużeniem badania NEPTUNE.
Populacja	Mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, niewystarczająco odpowiadający na leczenie α -blokerem w monoterapii.
Grupa badana	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg przez 4 tygodnie, a następnie produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg lub solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N= 1 067. Dawkowanie zgodne z ChPL Solitombo® [35]
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia: 40 tygodni.
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>); - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score, TUFS</i>); <ul style="list-style-type: none"> - zmiana objętości pozostałości po mikcji; - zmiana maksymalnego natężenia przepływu moczu; - zmiana średniego natężenia przepływu moczu. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby stosowanych wkładek w ciągu 24 godzin); - jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L; - profil bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	<p>Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przedstawiono dla pacjentów biorących udział zarówno w badaniu NEPTUNE, jak i NEPTUNE II tj. leczonych przez łącznie 52 tygodnie. Wyniki zostały przedstawione łącznie dla pacjentów leczonych obydwooma produktami złożonym, tj. solifenacyną 6 mg/tamsulosyną 0,4 mg oraz solifenacyną 9 mg/tamsulosyną 0,4 mg.</p> <p>Dane analizowano według czasu trwania ekspozycji na produkt złożony (4., 16., 28., 40. i 52. tygodni). W przypadku pacjentów, którzy w badaniu NEPTUNE otrzymywali placebo lub monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg, całkowity czas trwania terapii produktem złożonym, zawierającym solifenacynę i tamsulosynę w badaniu NEPTUNE II wynosił do 40. tygodni. W przypadku pacjentów leczonych w ramach badania NEPTUNE produktem złożonym, łączny czas leczenia, z uwzględnieniem uczestnictwa w badaniu NEPTUNE II wynosił do 52. tygodni.</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Opis metod przeprowadzenia badania	Badanie o akronimie NEPTUNE II [11]-[17]
	Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji objętej analizą bezpieczeństwa, zdefiniowaną jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek badanego leku podczas NEPTUNE II. Dla zmiennych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności przedstawiono tylko statystyki opisowe.

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUF5 - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); FAS – populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (ang. *Full Analysis Set*).

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

6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ I TAMSULOSYNĘ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

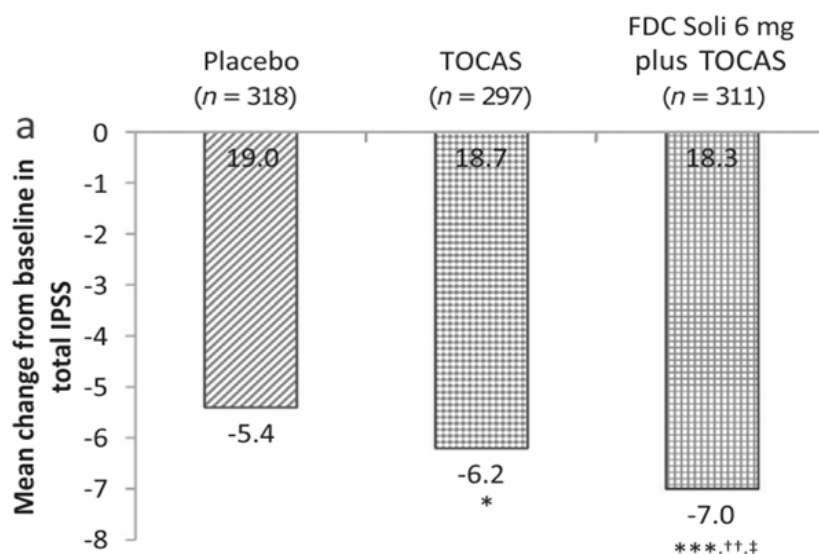
Z uwagi na cel niniejszej analizy, w badaniu NEPTUNE przedstawiono wyniki dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, odpowiadające interwencji wnioskowanej, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo. Należy zaznaczyć, że badanie NEPTUNE stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Badanie o akronimie NEPTUNE

Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*, IPSS)

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego, pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*) to globalny kwestionariusz do oceny nasilenia objawów ze strony układu moczowego, oparty na odpowiedziach na 7 pytań. Każdemu pytaniu przypisuje się punkty od 0 do 5 wskazujące na narastanie nasilenia danego objawu. Całkowity wynik może mieścić się w zakresie od 0 do 35 (od łagodnych do ciężkich objawów).



Wykres 1. Średnia skorygowana zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w całkowitym wyniku kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. * $p < 0,05$ w porównaniu z placebo; *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; †† $p = 0,001$ w porównaniu z TOCAS; ‡ równoważność (*non-inferiority*) w porównaniu z TOCAS została wykazana przez FDC ($p = 0,001$, z korektą krotności) [1].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD	Wartość p
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	18,3 \pm 4,3	18,7 \pm 4,6	-0,4 [95% CI: -1,11; 0,31]*	$p > 0,05^*$
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-7,0 \pm 0,41 #	-6,2 \pm 0,42	-0,8 [97,5% CI: -1,73; 0,11]^	$p = 0,001^{\wedge}$

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); # test wyższości w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wynosił $p < 0,05$, ale okazał się nieistotny statystycznie ze względu na korektę krotności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg jest nie gorsze niż stosowanie monoterapii

tamsulosyną w dawce 0,4 mg pod względem nasilenia objawów ocenianych w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [1], [9].

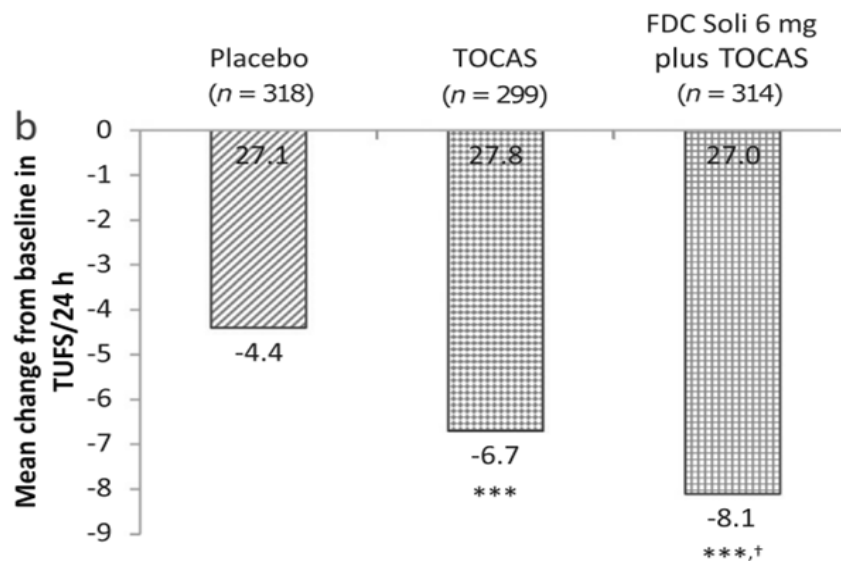
Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]*	Wartość p
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	18,3 ± 4,3	19,0 ± 4,5	-0,7 [-1,39; -0,1]*	p<0,05*
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-7,0 ± 0,41	-5,4 ± 0,41	-1,6 [-2,4; -0,9]^	p<0,001^

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) większą redukcją** nasilenia objawów ocenianych w skali IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score, TUFS*)

Kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia. Skala TUFS (ang. *Total Urgency and Frequency Score*) jest miarą uwzględniającą objawy związane z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu w jednym parametrze. Ocenę w tej skali wyprowadzono z 3-dniowych dzienników mikcji, w których pacjenci oceniali stopień parcia na mocz przy każdym oddaniu moczu zgodnie ze skalą napięcia pilności oddawania moczu, postrzeganej przez pacjenta, przypisując wartości od 0 do 4 (ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale, PPIUS*). Wynik w skali TUFS oblicza się, dodając wyniki w skali PPIUS dla każdej mikcji w dzienniczku i dzieląc przez liczbę dni zapisanych w dzienniczku.



Wykres 2. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; † $p < 0,05$ w porównaniu z TOCAS [1].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik w Całkowitym Wskaźniku Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [1], [4], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=314	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=299	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w skali TUFS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	27,0 \pm 8,7	27,8 \pm 9,0	-0,8 [-2,2; 0,6]*	$p > 0,05^*$
Całkowity wynik w skali TUFS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-8,1 \pm 0,67	-6,7 \pm 0,69	-1,4 [-2,9; 0,0]^	$p < 0,025^{\wedge}$

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; TUFS – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem pilności i częstości oddawania moczu** ocenianych w skali TUFS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego –wynik w Całkowitym Wskaźniku Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [1], [9].

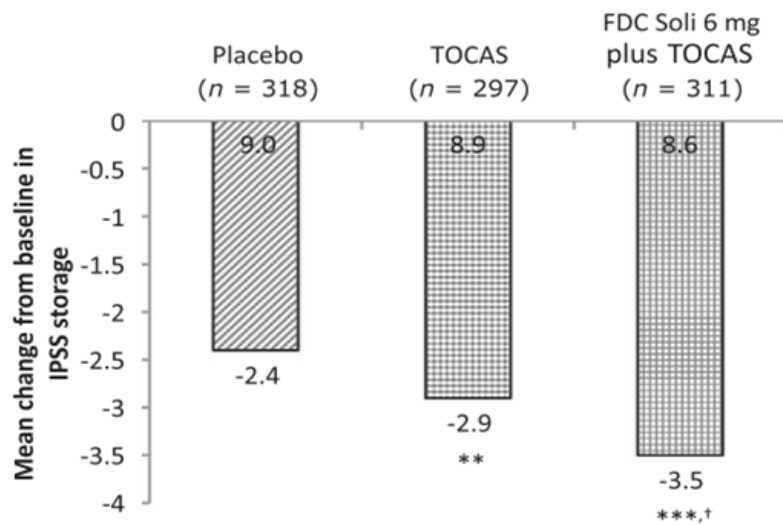
Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=314	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]	Wartość p
Całkowity wynik w skali TUFS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	27,0 \pm 8,7	27,1 \pm 8,8	-0,1 [-1,46; 1,26]*	p>0,05*
Całkowity wynik w skali TUFS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-8,1 \pm 0,67	-4,4 \pm 0,68	-3,7 [-4,9; -2,5]^	p<0,001^

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z **istotnym statystycznie (p<0,05) zmniejszeniem pilności i częstości oddawania moczu** ocenianych w skali TUFS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Wyniki cząstkowe kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*)

Drugorzędowym punktem końcowym były wyniki cząstkowe kwestionariusza IPSS dotyczące gromadzenia moczu w pęcherzu [napełniania pęcherza] i mikcji.



Wykres 3. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku częstokowym dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu, ocenianym w kwestionariuszu IPSS. TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. ** $p < 0,01$ w porównaniu z placebo; *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; † $p < 0,05$ w porównaniu z TOCAS [1].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik częstokowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik częstokowy gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	8,6 \pm 2,4	8,9 \pm 2,3	-0,3 [-0,67; 0,07]*	$p > 0,05^*$
Średnia zmiana wyniku częstokowego gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,5 \pm 0,20	-2,9 \pm 0,20	-0,5 [-0,9; -0,1]^	$p = 0,009^{\wedge}$

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą** w częstokowym wyniku

dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=311	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik cząstkowy gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	8,6 ± 2,4	9,0 ± 2,4	-0,4 [-0,78; -0,02]*	p<0,05*
Średnia zmiana wyniku cząstkowego gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,5 ± 0,20	-2,4 ± 0,20	-1,1 [-1,4; -0,7]^	p<0,001^

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** w cząstkowym wyniku dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS, pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=312	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik cząstkowy mikcji w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	9,7 ± 3,6	9,8 ± 3,6	-0,1 [-0,67; 0,47]*	p>0,05*
Średnia zmiana wyniku cząstkowego mikcji w	-3,7 ± 0,27	-3,3 ± 0,28	-0,3 [-0,9; 0,2]^	p>0,05^

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=312	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	WMD [95% CI]	Wartość p
kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE				

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p<0,05)** poprawy w cząstkowym wyniku dotyczącym mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 24. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=312	Grupa kontrolna, placebo, N=318	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik cząstkowy mikcji w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	9,7 ± 3,6	10,0 ± 3,5	-0,3 [-0,85; 0,25]*	p>0,05*
Średnia zmiana wyniku cząstkowego mikcji w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-3,7 ± 0,27	-3,0 ± 0,27	-0,7 [-1,2; -0,2]^	p<0,010^

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

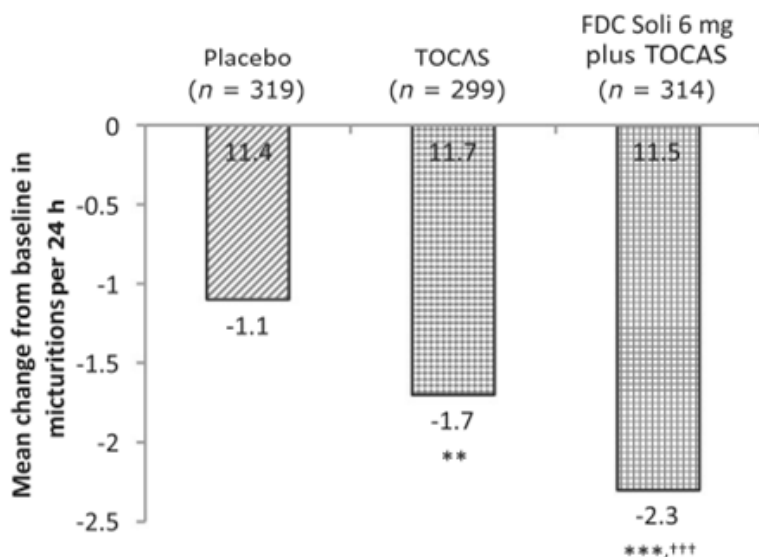
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** w cząstkowym wyniku dotyczącym mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Dziennie zmienne mikcji

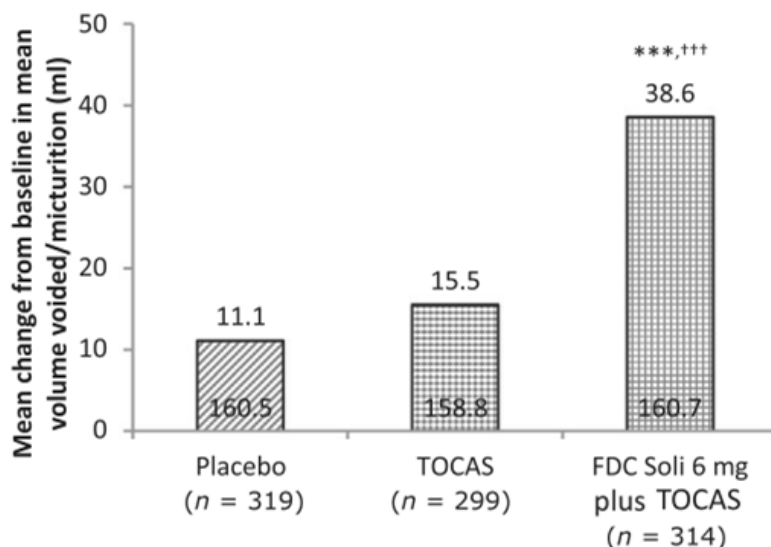
Mikcją jest każde dobrowolne oddawanie moczu, z wyjątkiem epizodów nietrzymania moczu. Dziennie zmiany mikcji obejmowały:

- zmianę średniej liczby mikcji;
- zmianę średniej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;
- zmianę maksymalnej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;
- zmianę średniej liczby epizodów parcia naglącego (stopnia 3. – silne parcie lub 4. – nietrzymanie moczu z parciem naglącym, w skali PPIUS), definiowanego jako epizod silnej chęci oddania moczu, któremu towarzyszy strach przed wyciekaniem lub bólem;
- zmianę średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego, definiowanych jako epizod, w którym mimowolny wyciek moczu towarzyszy lub bezpośrednio poprzedza parcie naglące;
- zmianę średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, definiowanych jako epizod z jakąkolwiek mimowolną utratą moczu;
- zmianę średniej liczby epizodów nykturii, definiowanej jako budzenie się w nocy w celu oddania moczu (tj. każde oddanie moczu związane z zaburzeniami snu między momentem, gdy pacjent idzie do łóżka z zamiarem zaśnięcia a chwilą, gdy pacjent wstaje rano z zamiarem pozostania w stanie czuwania);
- zmiana średniej liczby stosowanych wkładek,

w ciągu 24 godzin od wartości wyjściowej w punkcie początkowym do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia.



Wykres 4. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku częstości oddawania moczu (mikcji). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. ** $p < 0,01$ w porównaniu z placebo; *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; ††† $p < 0,001$ w porównaniu z TOCAS [1].



Wykres 5. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w średniej objętości moczu wydalanej na mikcję. TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; +++ $p < 0,001$ w porównaniu z TOCAS [1].

Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg wykazał lepszą skuteczność w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo w każdym parametrze związanym z dziennymi mikcjami, porównując wartość wyjściową do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [1], [5], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]	Wartość p
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia \pm SD	11,5 \pm 2,6 N=314	11,7 \pm 2,9 N=299	-0,2 [-0,64; 0,24]*	$p > 0,05^*$
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-2,3 \pm 0,16	-1,7 \pm 0,16	-0,6 [-1,0; -0,3]^	$p < 0,001^{\wedge}$
Średnia objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]				
Wartość wyjściowa, średnia \pm SD	160,7 \pm 47,6 N=314	158,8 \pm 47,2 N=299	1,9 [-5,61; 9,41]*	$p > 0,05^*$
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	38,6 \pm 2,94	15,5 \pm 3,02	23,1 [16,6; 29,6]^	$p < 0,001^{\wedge}$
Maksymalna objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]				
Wartość wyjściowa, średnia \pm SD	319,2 \pm 111,6 N=314	312,9 \pm 123,4 N=299	6,3 [-12,31; 24,91]*	$p > 0,05^*$

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,7 ± 6,45	-1,8 ± 6,62	14,5 [-0,2; 29,3] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	5,3 ± 3,2 N=312	5,5 ± 3,3 N=299	-0,2 [-0,72; 0,32]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 ± 0,24	-2,5 ± 0,25	-0,1 [-0,6; 0,4] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,7 ± 1,74 N=77	1,8 ± 1,73 N=66	-0,1 [-0,67; 0,47]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	0,0 ± 0,20	-0,2 ± 0,22	0,2 [-0,3; 0,6] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,7 ± 1,59 N=69	1,9 ± 1,75 N=59	-0,2 [-0,78; 0,38]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,16	-1,4 ± 0,18	0,1 [-0,3; 0,5]	p>0,05 [^]
Średnia liczba epizodów nykturii w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	2,4 ± 1,19 N=302	2,5 ± 1,31 N=287	-0,1 [-0,30; 0,10]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-0,5 ± 0,07	-0,4 ± 0,08	-0,1 [-0,2; 0,1] [^]	p>0,05 [^]
Średnia liczba zużywanych wkładek w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,6 ± 1,67 N=30	1,3 ± 0,89 N=23	0,3 [-0,45; 1,05]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,2 ± 0,24	-0,8 ± 0,27	-0,4 [-1,0; 0,2] [^]	p>0,05 [^]

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05)**

- **redukcją:** średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin;
- **poprawą:** średniej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;

oraz **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05)** różnicy w maksymalnej objętości moczu wydalanej podczas mikcji, średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, średniej liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin, średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, średniej liczby

zużywanych wkładek w ciągu 24 godzin pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [1], [5], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]*	Wartość p
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	11,5 ± 2,6 N=314	11,4 ± 2,5 N=319	0,1 [-0,30; 0,50]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,3 ± 0,16	-1,1 ± 0,16	-1,2 [-1,5; -0,8]^	p<0,001 ^
Średnia objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	160,7 ± 47,6 N=314	160,5 ± 47,2 N=319	-7,19 [-7,19; 7,59]	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	38,6 ± 2,94	11,1 ± 2,94	27,4 [21,0; 33,9]^	p<0,001 ^
Maksymalna objętość moczu wydalana podczas mikcji [ml]				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	319,2 ± 111,6 N=314	316,4 ± 112,7 N=319	2,8 [-14,67; 20,27]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,7 ± 6,45	-5,9 ± 6,43	18,5 [4,1; 33,0]^	p<0,001 ^
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	5,3 ± 3,2 N=312	5,5 ± 3,3 N=319	-0,2 [-0,71; 0,31]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 ± 0,24	-1,6 ± 0,24	-1,0 [-1,5; -0,6]^	p<0,001 ^
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,7 ± 1,74 N=77	1,8 ± 2,27 N=89	-0,1 [-0,72; 0,52]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	0,0 ± 0,20	0,1 ± 0,19	-0,1 [-0,6; 0,3]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,7 ± 1,59 N=69	1,6 ± 1,86 N=86	0,1 [-0,45; 0,65]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,16	-1,0 ± 0,15	-0,2 [-0,6; 0,1]^	p>0,05^
Średnia liczba epizodów nykturii w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	2,4 ± 1,19 N=302	2,4 ± 1,31 N=306	0,0 [-0,20; 0,20]	p>0,05*

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-0,5 ± 0,07	-0,3 ± 0,07	-0,2 [-0,3; -0,0]	p=0,021 [^]
Zmiana średniej liczby zużytych wkładek w ciągu 24 godzin				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,6 ± 1,67 N=30	1,7 ± 1,19 N=30	-0,1 [-0,83; 0,63]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,2 ± 0,24	-0,7 ± 0,23	-0,5 [-1,1; -0,38] [^]	p>0,05 [^]

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05)**

- **redukcją:** średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin; średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin; średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin;
- **poprawą:** średniej objętości moczu wydalanej podczas mikcji; maksymalnej objętości moczu wydalanej podczas mikcji;

oraz z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05)** różnicy w średniej liczbie epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin, średniej liczbie epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, średniej liczbie zużywanych wkładek w ciągu 24 godzin pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Jakość życia

Parametry jakości życia (ang. *Quality of Life*, QoL) oceniano za pomocą:

- kwestionariusza IPSS - ocena skupiała się na pojedynczym pytaniu jak czułby się pacjent w związku z tolerowaniem obecnego poziomu objawów przez resztę życia. Odpowiedzi wahały się od 0 do 6 (stan: bardzo wysoka ocena jakości życia do bardzo niskiej oceny);
- kwestionariusza Nadreaktywnego Pęcherza (ang. *The Overactive Bladder Questionnaire*, OAB-q) – samoopisowego kwestionariusza zawierającego elementy związane z dolegliwością objawów i jakością życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL). Część dotycząca dokuczliwych objawów składa się z 8-punktowej skali punktowanej od 1 do 6 a całkowity wynik oblicza się na podstawie 8 odpowiedzi i przekształca się do zakresu od 0 do 100, gdzie 100 oznacza największe nasilenie objawów. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Z kolei wyniki związane z jakością życia obejmują wynik radzenia sobie, zaniepokojenia, ocenę snu i interakcje społeczne. Wyniki mieszczą się w przedziale od 8 do 48 i

przekształcane zostają na skalę od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę;

- całkowitego wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*, PGI) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinicysty (ang. *The Clinical Global Impression*, CGI) [6];
- ogólnego narzędzia EQ-5D-3L oraz OAB-5D, specyficznego dla choroby narzędzia pochodzącego z kwestionariusza nadreaktywnego pęcherza moczowego (OAB-q) [7].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące jakości życia [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	4,0 ± 1,2 N=313	4,1 ± 1,1 N=297	-0,1 [-0,28; 0,08]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,11	-1,0 ± 0,11	-0,3 [-0,5; -0,1]^	p=0,008^
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	71,5 ± 17,0 N=311	70,3 ± 17,3 N=295	1,2 [-1,53; 3,93]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	11,4 ± 1,06	8,8 ± 1,08	2,6 [0,8; 4,4]^	p=0,004^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	67,4 ± 21,4 N=311	64,8 ± 20,9 N=295	2,6 [-0,77; 5,97]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	13,9 ± 1,24	11,0 ± 1,26	3,0 [0,7; 5,2]^	p<0,05^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	72,6 ± 19,7 N=311	71,8 ± 19,9 N=295	0,8 [-2,35; 3,95]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,0 ± 1,19	9,3 ± 1,21	2,6 [0,5; 4,7]^	p=0,013^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	62,2 ± 21,1 N=312	61,9 ± 21,2 N=295	0,3 [-3,07; 3,67]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	11,9 ± 1,31	8,8 ± 1,33	3,1 [0,7; 5,5]^	p=0,011^
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	85,9 ± 15,9 N=312	85,2 ± 17,2 N=296	0,7 [-1,93; 3,33]*	p>0,05*

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	6,2 ± 0,95	4,5 ± 0,97	1,7 [0,1; 3,3]^	p=0,043^
Wynik dotyczący dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	41,8 ± 17,9 N=313	41,4 ± 16,5 N=296	0,4 [-2,34; 3,14]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-16,5 ± 1,26	-14,4 ± 1,28	-2,1 [-4,3; 0,2]^	p=0,068^

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); HRQoL - jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*); OAB-q – kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Bladder Overactive Questionnaire*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** wyniku: jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS; całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q); wyniku radzenia sobie ze stresem, niepokoju, snu i interakcji społecznej ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) oraz **braku istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w wyniku dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 28. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące jakości życia [1], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]	Wartość p
Wynik jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	4,0 ± 1,2 N=313	4,1 ± 1,1 N=318	-0,1 [-0,28; 0,08]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-1,3 ± 0,11	-0,9 ± 0,11	-0,4 [-0,6; -0,2]^	p<0,001^
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	71,5 ± 17,0 N=311	69,9 ± 19,4 N=317	1,6 [-1,25; 4,45]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej,	11,4 ± 1,06	7,4 ± 1,06	4,0 [2,2; 5,8]^	p<0,001^

Solito™ (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, placebo	WMD [95% CI]	Wartość p
średnia ± SE				
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	67,4 ± 21,4 N=311	66,0 ± 23,0 N=317	1,4 [-2,08; 4,88]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	13,9 ± 1,24	8,8 ± 1,24	5,1 [2,8; 7,3]	p<0,001 [^]
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	72,6 ± 19,7 N=311	71,5 ± 22,1 N=317	1,1 [-2,18; 4,38]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	12,0 ± 1,19	7,5 ± 1,19	4,4 [2,4; 6,5] [^]	p<0,001 [^]
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	62,2 ± 21,1 N=312	60,4 ± 22,3 N=317	1,8 [-1,59; 5,19]	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	11,9 ± 1,31	8,3 ± 1,31	3,6 [1,2; 5,9]	p=0,003 [^]
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	85,9 ± 15,9 N=312	83,5 ± 19,5 N=318	2,4 [-0,38; 5,18]*	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	6,2 ± 0,96	3,8 ± 0,96	2,4 [0,8; 4,0] [^]	p=0,003 [^]
Wynik dotyczący dokuczliwych objawów ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)				
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	41,8 ± 17,9 N=313	43,0 ± 17,4 N=318	-1,2 [-3,95; 1,55]	p>0,05*
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-16,5 ± 1,26	-11,8 ± 1,26	-4,7 [-6,9; -2,5]	p<0,001 [^]

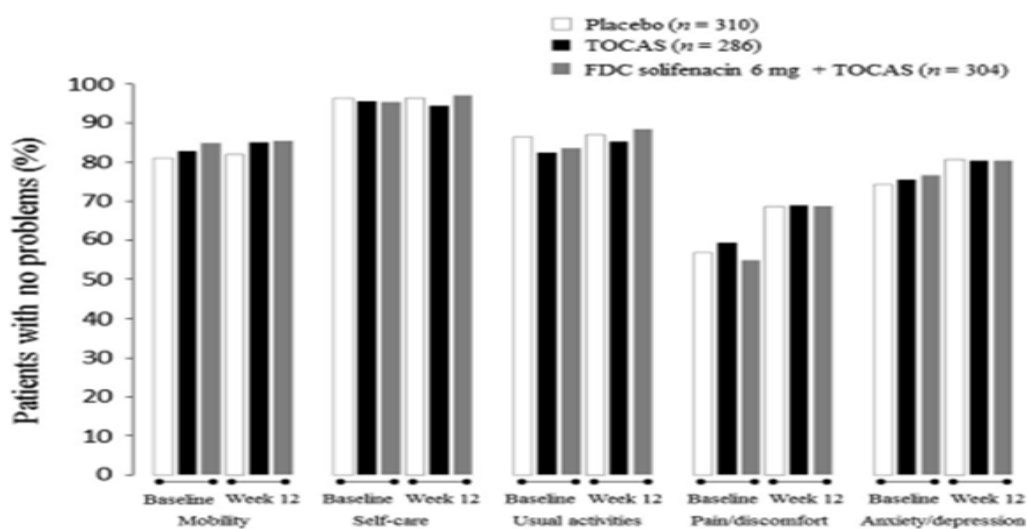
[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); HRQoL - Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*); OAB-q – kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Bladder Overactive Questionnaire*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** wyniku: jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS; całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q); wyniku radzenia sobie ze stresem, niepokoju, snu i interakcji społecznych ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) oraz wyniku dokuczliwych objawów

ocenianych w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

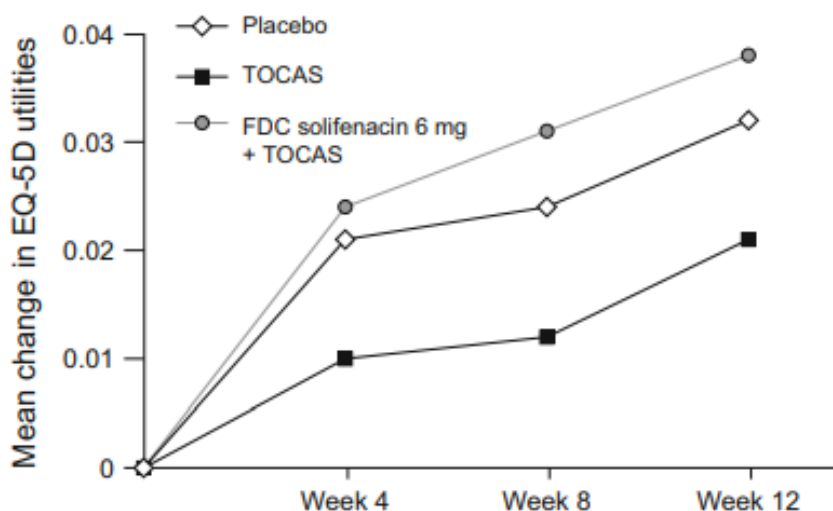
Do analizy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu EQ-5D-3L i OAB-5D zostali włączeni mężczyźni, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili kwestionariusze na początku i co najmniej raz po zakończeniu badania.

W sumie 1 690 mężczyzn zostało włączonych do badania NEPTUNE, z których 1 334 zostało zrandomizowanych, a populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (ang. *Full Analysis Set*, FAS) obejmowała 1 235 mężczyzn. Analiza zmodyfikowanego FAS (ang. *Modified Full Analysis Set*, mFAS) obejmowała 900 mężczyzn po wykluczeniu tych, którzy otrzymali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg oraz tych, którzy nie wypełnili kwestionariuszy EQ-5D-3L i OAB-5D na początku badania i co najmniej raz po rozpoczęciu badania. Do oceny EQ-5D-3L zakwalifikowano 99,94% i 93% pacjentów ze zmodyfikowanej populacji FAS a do oceny OAB-5D odpowiednio 92%, 83% i 78% w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia. Nie było statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami na początku badania w żadnej z analizowanych zmiennych. Odsetek pacjentów zgłaszających zupełny dobrostan (wysoka ocena jakości życia; tj. poziomy „11111”) w skali EQ-5D-3L na początku badania wynosiła 42–48% w trzech ramionach leczenia. Natomiast tylko 1–2% mężczyzn zgłosiło dobrostan (wysoka ocena jakości życia) zgodnie z definicją OAB-5D.



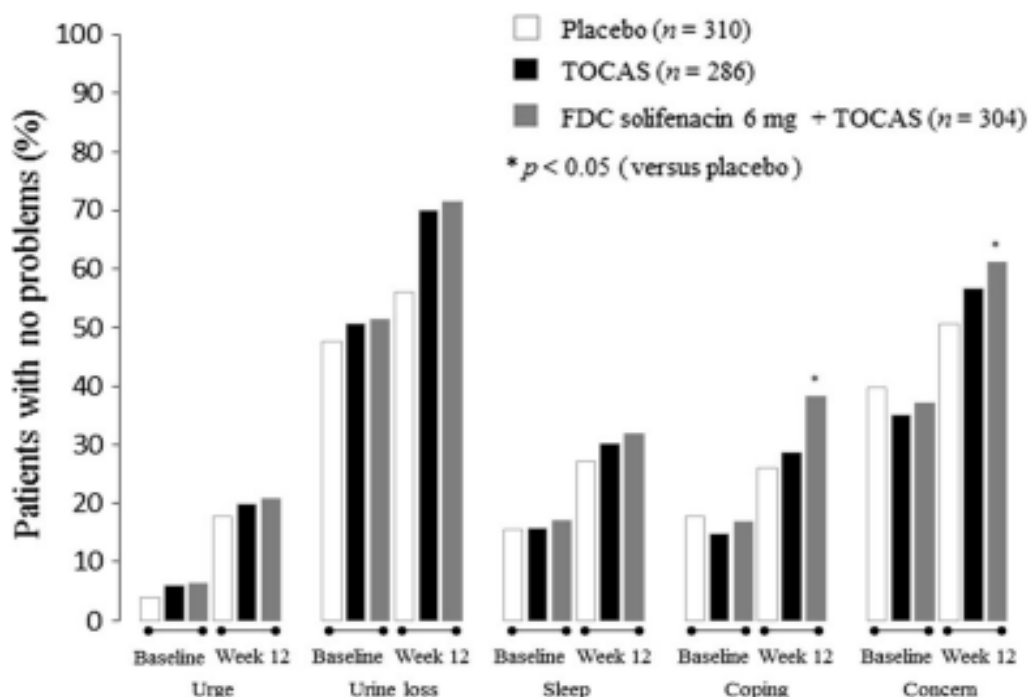
Wykres 6. Odsetek pacjentów bez problemów w poszczególnych domenach dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. *Mobility* – mobilność; ang. *Self-care* – samoopieka; ang. *Usual Activities* – codzienne czynności; ang. *Pain/Discomfort* – ból/dyskomfort; ang. *Anxiety/Depression* – niepokój/depresja) zgłaszanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L na początku i w 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szary słupek) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny słupek) i placebo (biały słupek) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].

Na początku badania najbardziej zaburzonymi domenami dotyczącymi jakości życia związanej ze stanem zdrowia było odczuwanie bólu/dyskomfortu (41–45% pacjentów) oraz niepokój/depresja (23–26% pacjentów). Do 12. tygodnia leczenia te proporcje zmniejszyły się odpowiednio do około 31 i 20%. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między ramionami leczenia w poszczególnych domenach EQ-5D-3L na początku badania i w 12. tygodniu.



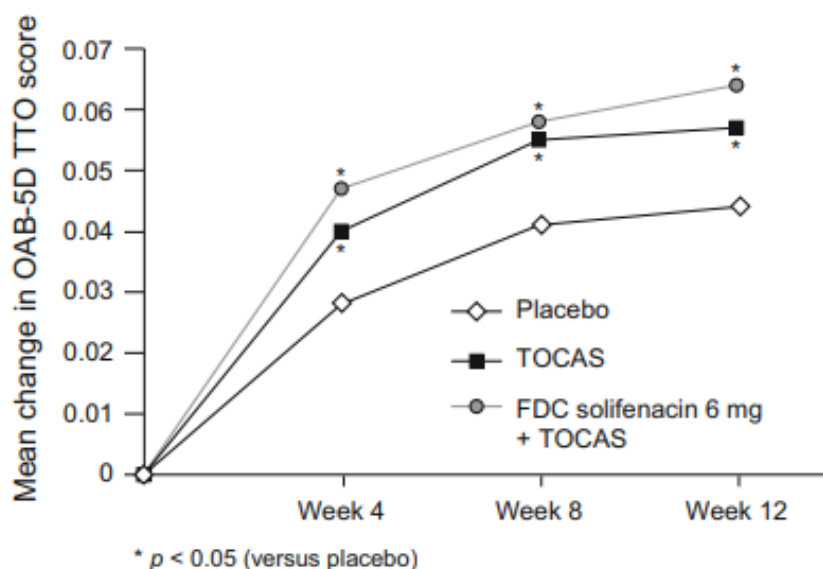
Wykres 7. Średnia zmiana w wyniku EQ-5D-3L w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szara kropka) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny kwadrat) i placebo (biały romb) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].

Poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia w 12. tygodniu leczenia w przypadku wskaźnika EQ-5D-3L w porównaniu z wartością wyjściową zaobserwowano w zakresie od 0,02 w grupie chorych poddanych monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg do 0,04 w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w każdym punkcie czasowym w porównaniu z wartością wyjściową, ale nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między ramionami leczenia. Żadna ze zmian do 12. tygodnia nie osiągnęła minimalnie istotnej klinicznej różnicy (ang. *Minimally Important Difference*, MID), określonej dla wskaźnika EQ na poziomie 0,074. Wielkość efektu była niewielka dla wszystkich badanych grup, tj. 0,25 w grupie stosującej produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, 0,13 w grupie monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i 0,19 w grupie leczonej placebo. Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku EQ-VAS, z największą wielkością efektu równą 0,39, zgłoszoną dla grupy stosującej produkt złożony w porównaniu z 0,32 dla monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i 0,28 dla placebo [7].



Wykres 8. Odsetek mężczyzn bez problemów w poszczególnych domenach dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. *Urge* – parcie; ang. *Urine Loss* – utrata moczu; ang. *Sleep* – sen; ang. *Coping* – radzenie sobie; ang. *Concern* – zaniepokojenie) ocenianej w OAB-5D na początku i w 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szary słupek) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny słupek) i placebo (biały słupek) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].

Najrzadziej zgłaszano problemy we wszystkich trzech ramionach leczenia na początku badania w przypadku parcia naglącego (4–6% mężczyzn), snu (16–17%) i radzenia sobie (15–18%). Poprawę zaobserwowano we wszystkich domenach w 12. tygodniu we wszystkich ramionach leczenia. Grupa pacjentów stosujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg oraz grupa leczona tamsulosyną w dawce 0,4 mg w monoterapii wykazały wyższy wskaźnik poprawy w wymiarach „radzenie sobie” i „zaniepokojenie” niż placebo, jednak różnica była istotna statystycznie w obu wymiarach tylko dla produktu złożonego.



Wykres 9. Średnia zmiana w wyniku OAB-5D w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szara kropka) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny kwadrat) i placebo (biały romb) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].

Wyniki użyteczności w kwestionariuszu OAB-5D uległy znacznej poprawie we wszystkich grupach terapeutycznych w 4., 8. i 12. tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową. Wielkość zmiany była największa w grupie leczonej produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg oraz tamsulosyną w dawce 0,4 mg w monoterapii, a różnice były statystycznie istotne ($p < 0,05$) w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych. Wielkości efektu były duże dla produktu złożonego i tamsulosyny w dawce 0,4 mg w monoterapii (odpowiednio 0,90 i 0,78) oraz umiarkowane (0,64) dla placebo.

Odsetek mężczyzn wykazujących poprawę w kwestionariuszu EQ-5D-3L (poprawa w co najmniej jednym wymiarze i brak pogorszenia w jakimkolwiek innym wymiarze) był bardzo podobny podczas każdej z wizyt kontrolnych (4., 8., i 12. tydzień leczenia) i w każdej grupie terapeutycznej. Poprawę stanu w 12. tygodniu zgłoszono u 28–30% (EQ-5D-3L) lub 52–64% (OAB-5D) mężczyzn w każdym z ramion leczenia. Żadna z różnic między grupami nie była istotna statystycznie dla kwestionariusza EQ 5D-3L. W przeciwieństwie do tego, uwzględniając kwestionariusz OAB-5D, statystycznie istotne różnice ($p < 0,05$) obserwowano podczas wszystkich wizyt w ramach badania dla grupy stosującej produkt złożony i monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo. Do 12. tygodnia około 12% więcej mężczyzn zgłosiło poprawę stanu zdrowia w kwestionariuszu OAB-5D dla monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg lub dla produktu złożonego niż dla placebo.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 29. Liczba i odsetek mężczyzn wykazujących poprawę na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L i OAB-5D dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=304	Grupa badana II, monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=286	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
EQ-5D-3L					
Poprawa po 4. tygodniach, n (%)	74/304 (24,3%)	67/286 (23,4%)	1,04 [0,78; 1,39]	p>0,05^ p>0,05*	-
Poprawa po 8. tygodniach, n (%)	85/304 (28,0%)	71/286 (24,8%)	1,13 [0,86; 1,48]	p>0,05^ p>0,05*	-
Poprawa po 12. tygodniach, n (%)	91/304 (29,9%)	80/286 (28,0%)	1,07 [0,83; 1,38]	p>0,05^ p>0,05*	-
OAB-5D					
Poprawa po 4. tygodniach, n (%)	180/304 (59,2%)*	159/286 (55,6%)*	1,07 [0,93; 1,23]	p>0,05^ p>0,05*	-
Poprawa po 8. tygodniach, n (%)	191/304 (62,8%)*	171/286 (59,8%)	1,05 [0,92; 1,20]	p>0,05^ p>0,05*	-
Poprawa po 12. tygodniach, n (%)	195/304 (64,2%)*	183/286 (64,0%)*	1,00 [0,89; 1,13]	p>0,05^ p>0,05*	-

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) poprawy** wyniku w ramach kwestionariusza EQ-5D-3L i OAB-5D po 4. tygodniach, po 8. tygodniach i po 12. tygodniach leczenia.

Tabela 30. Liczba i odsetek mężczyzn wykazujących poprawę na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L i OAB-5D dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=304	Grupa kontrolna, placebo, N=310	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
EQ-5D-3L					
Poprawa po 4. tygodniach, n (%)	74/304 (24,3%)	82/310 (26,5%)	0,92 [0,70; 1,21]	p>0,05^ p>0,05*	-

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=304	Grupa kontrolna, placebo, N=310	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Poprawa po 8. tygodniach, n (%)	85/304 (28,0%)	82/310 (26,5%)	1,06 [0,82; 1,37]	p>0,05 [^] p>0,05*	-
Poprawa po 12. tygodniach, n (%)	91/304 (29,9%)	86/310 (27,7%)	1,08 [0,84; 1,38]	p>0,05 [^] p>0,05*	-
OAB-5D					
Poprawa po 4. tygodniach, n (%)	180/304 (59,2%)*	129/310 (41,6%)	1,42 [1,21; 1,68]	p<0,05 [^] p<0,05*	NNT=6 [4; 11]
Poprawa po 8. tygodniach, n (%)	191/304 (62,8%)*	163/310 (52,6%)	1,19 [1,04; 1,37]	p<0,05 [^] p<0,05*	NNT=10 [6; 42]
Poprawa po 12. tygodniach, n (%)	195/304 (64,2%)*	162/310 (52,3%)	1,23 [1,07; 1,41]	p<0,05 [^] p<0,05*	NNT=9 [6; 25]

[^] wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą** wyniku w kwestionariuszu OAB-5D po 4. tygodniach, po 8. tygodniach i po 12. tygodniach leczenia oraz z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) poprawy** wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-3L po 4. tygodniach, po 8. tygodniach i po 12. tygodniach leczenia.

Analiza, z wykluczeniem wszystkich mężczyzn, którzy określili siebie jako będących w pełnym zdrowiu (dobrostanie; tj. „11111”) na początku badania (przeprowadzona odpowiednio u 151, 133 i 145 mężczyzn w grupie otrzymującej placebo, monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg lub produkt złożony) wykazała, że zmiany w indeksie EQ-5D-3L były zauważalnie wyższe w porównaniu z populacją mFAS. U mężczyzn leczonych produktem złożonym wynik wskaźnika EQ-5D-3L był równy minimalnie istotnej różnicy wynoszącej 0,074 w 4. tygodniu, a maksymalna zmiana wynosząca 0,101 w 12. tygodniu była około 1,5-krotnie większa niż minimalnie istotna różnica; dane te wypadają korzystnie w porównaniu z maksymalną zmianą wynoszącą 0,04 dla wszystkich mężczyzn leczonych produktem złożonym. U mężczyzn, którzy wykazywali zupełny dobrostan na początku badania, oceniany za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (n=402), odnotowano poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianą za pomocą kwestionariusza OAB-5D w 12. tygodniu z zakresie następujących domen: niepokoju (n=155; 38,6%), radzenia sobie (n=183; 45,5%), snu (n=205; 51,0%), parcia naglącego na mocz (n=224; 55,7%) i niekontrolowanego oddawania moczu (n=119; 29,6%) [7].

Dodatkowe analizy

W badaniu NEPTUNE przeprowadzono także ocenę korelacji między wynikiem w skali TUF5 a czterema parametrami oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL): wynikiem jakości życia w kwestionariuszu IPSS, wynikiem uciążliwości objawów w kwestionariuszu OAB-q, objawami ze strony pęcherza i ogólnym stanem zdrowia ocenianym w Skali Ogólnego Wrażenia Pacjenta (PGI) [6].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę *post-hoc* pacjentów odpowiadających na leczenie przy użyciu obiektywnych i subiektywnych miar wyniku. Pacjenta, który odpowiedział na leczenie, oceniano na podstawie zmian w 12. tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową, stosując następujące kryteria: (i) poprawa wyniku w skali TUF5 (minimalna istotna różnica w TUF5, tj. zmiana o ≥ 6 punktów w stosunku do wartości wyjściowej); (ii) poprawa częstości oddawania moczu (≥ 2 mniej mikcji w ciągu 24 godzin), (iii i iv) poprawa stanu pęcherza i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI (minimalna, duża lub bardzo duża poprawa; 3 najwyższe oceny w 7-elementowym kwestionariuszu).

Korelacja między parametrami jakości życia związanej ze stanem zdrowia a wynikami w skali TUF5

Przy zastosowaniu testu korelacji rang Spearmana, wykazano istotną statystycznie korelację między zmianą od punktu wyjściowego do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia dla wyniku w skali TUF5 a jakością życia związaną ze stanem zdrowia tj.: wyniku jakości życia ocenianego w kwestionariuszu IPSS (0,34); punktacją dokuczliwych objawów ocenianą w kwestionariuszu OAB-q (0,35) i ogólnych objawów ze strony pęcherza moczowego (0,43) a także ogólnym stanem zdrowia (0,36) ocenianym w skali PGI ($p < 0,001$).

Analiza odpowiedzi na leczenie

We wszystkich analizach dotyczących odpowiedzi na leczenie dla czterech ocenianych kategorii, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie stosującej produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg był znacząco większy w porównaniu z placebo. Wskaźniki odpowiedzi były również znacząco wyższe dla produktu złożonego w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg dla wszystkich czterech kategorii odpowiedzi na leczenie.

Tabela 31. Analiza odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – częstość mikcji, wynik całkowity w skali TUFS, ogólne objawy odnośnie pęcherza moczowego w skali PGI i ogólny stan zdrowia w skali PGI – poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie [6]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	OR [95% CI]	Wartość p
Częstość mikcji, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-8 [-16,0; 0,0]		1,51 [1,08; 2,11]	p=0,02
Całkowity wynik w skali TUFS, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-9 [-17,0; -1,0]		1,58 [1,13; 2,22]	p=0,01
Ogólne objawy pęcherza w skali PGI, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-10 [-17,0; -3,0]		2,31 [1,52; 3,50]	p<0,001
Ogólne stan zdrowia w skali PGI, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-6 [-14,0; 2,0]		1,44 [1,02; 2,04]	p=0,04

^ wartości podane w referencji; TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PGI - Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą** na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako:

- zmniejszenie częstości mikcji;
- poprawa całkowitego wyniku w skali TUFS, oznaczającego zmniejszenie pilności i częstości oddawania moczu;
- poprawa ogólnych objawów odnośnie pęcherza moczowego i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI.

Tabela 32. Analiza odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – częstość mikcji, wynik całkowity w skali TUFS, ogólne objawy odnośnie pęcherza moczowego i ogólny stan zdrowia w skali PGI – poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie [6]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg [^]	Grupa kontrolna, Placebo	OR [95% CI]	Wartość p
Częstość mikcji, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie, dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-19 [-26,0; -11,0]		2,24 [1,61; 3,15]	p<0,001
Całkowity wynik w skali TUFS, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-19 [-26,0; -11,0]		2,27 [1,63; 3,18]	p<0,001
Ogólne objawy odnośnie pęcherza moczowego w skali PGI, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-15 [-23,0; -8,0]		2,95 [1,96; 4,43]	p<0,001
Ogólnie stan zdrowia w skali PGI, różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-14 [-22,0; -6,0]		2,02 [1,43; 2,86]	p<0,001

[^] wartości podane w referencji; TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PGI - Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą** na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako:

- zmniejszenie częstości mikcji;
- poprawa całkowitego wyniku w skali TUFS, oznaczającego zmniejszenie pilności i częstości oddawania moczu;
- poprawa ogólnych objawów odnośnie pęcherza moczowego i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI.

Cześć pacjentów raportowała wyniki w ramach tzw. odpowiedzi podwójnej, co wiązało się z połączeniem danych dotyczących wyniku w skali TUFs, częstości oddawania moczu, poprawy stanu pęcherza i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI [6].

Tabela 33. Analiza podwójnej odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg	OR [95% CI]*	Wartość p
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. odpowiedzią w skali TUFs i jednocześnie poprawą ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI, dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-8 [-16,0; -1,0]		1,69 [1,20; 2,38]	p=0,003
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. poprawą częstości mikcji i jednoczesną poprawą ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI, dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-8 [-16,0; -1,0]		1,66 [1,17; 2,35]	p=0,004
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. odpowiedzią w skali TUFs i jednoczesną poprawą ogólnego stanu zdrowia w skali PGI, dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-5 [-13,0; 2,0]		1,42 [0,99; 2,02]	p=0,054
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. poprawą częstości mikcji i jednoczesną poprawą ogólnego stanu zdrowia w skali PGI, dla produktu złożonego względem monoterapii, % [95% CI]	-5 [-12,0; 2,0]		1,42 [0,99; 2,04]	p=0,06

^ wartości podane w referencji; ** wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; TUFs – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PGI – Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą** na uzyskanie podwójnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako:

- jednoczesna poprawa całkowitego wyniku w skali TUFs i ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI;

- jednoczesna poprawa częstości mikcji i ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI; oraz z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie:** szansy na uzyskanie podwójnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako:
 - jednoczesna poprawa całkowitego wyniku w skali TUFS i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI;
 - jednoczesna poprawa częstości mikcji i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI.

Tabela 34. Analiza podwójnej odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa kontrolna, Placebo	OR [95% CI]	Wartość p
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. odpowiedzią w skali TUFS i jednocześnie poprawą ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI, dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-18 [-26,0; -11,0]		2,50 [1,77; 3,52]	$p < 0,001$
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. poprawą częstości mikcji i jednocześnie poprawą ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI, dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-19 [-26,0; -11,0]		2,54 [1,79; 3,62]	$p < 0,001$
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. odpowiedzią w skali TUFS i jednocześnie poprawą ogólnego stanu zdrowia w skali PGI, dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-16 [-23,0; -9,0]		2,32 [1,61; 3,43]	$p < 0,001$
Różnica w odsetku pacjentów z podwójną odpowiedzią na leczenie tj. poprawą częstości mikcji i jednocześnie poprawą ogólnego stanu zdrowia w skali PGI, dla produktu złożonego względem placebo, % [95% CI]	-15 [-22,0; -8,0]		2,36 [1,61; 3,46]	$p < 0,001$

^ wartości podane w referencji; ** wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PGI - Skala Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. *The Patient Global Impression*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu do placebo wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą szansą** na uzyskanie podwójnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako:

- jednoczesna poprawa całkowitego wyniku w skali TUFS i ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI;
- jednoczesna poprawa częstości mikcji i ogólnych objawów ze strony pęcherza w skali PGI;
- jednoczesna poprawa całkowitego wyniku w skali TUFS i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI;
- jednoczesna poprawa częstości mikcji i ogólnego stanu zdrowia w skali PGI.

Badanie o akronimie NEPTUNE II

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące od pacjentów biorących udział zarówno w badaniu klinicznym NEPTUNE, jak i NEPTUNE II zostały przedstawione łącznie dla obu produktów złożonych (tj. zawierających solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg oraz solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg), obejmując łącznie okres 52. tygodni.

Dawkowanie

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu NEPTUNE II przez 4 pierwsze tygodnie stosowali solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w postaci produktu złożonego (pomiędzy 5. a 6. wizytą). Podczas wizyty 6., 241 pacjentów (23,2%) zdecydowało się zwiększyć dawkę produktu złożonego do 9 mg solifenacyny w połączeniu z 0,4 mg tamsulosyny, głównie w celu poprawy skuteczności. Podczas wizyty 7., 49 (21,4%) pacjentów, którzy zwiększyli dawkę podczas wizyty 6., zdecydowało się powrócić do dawki 6 mg solifenacyny w produkcie złożonym z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, głównie z powodu niewystarczających dodatkowych korzyści. Podczas wizyty pod koniec trwania badania klinicznego, 681 (70,2%) chorych stosowało produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, a 289 (29,8%) pacjentów - produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg [11].

Tabela 35. Zmiana dawkowania w czasie otwartego badania NEPTUNE II, podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.

Wizyta	Liczba pacjentów	Zwiększenie dawki, n (%)	Zmniejszenie dawki, n (%)	Całkowita liczba pacjentów stosujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, n	Całkowita liczba pacjentów stosujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, n
5	1 066	-	-	1 066	0
6	1 041	241 (23,2%)	-	800	241
7	1 003	99 (12,8%)	49 (21,4%)	724	279
8	980	57 (8,1%)	33 (12,1%)	683	297
9	970	21 (3,1%)	24 (8,2%)	681	289

^ wartości podane w referencji.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*)

Zmniejszenia średniego całkowitego wyniku w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS), obserwowane w badaniu NEPTUNE w grupie otrzymującej leczenie produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, utrzymywało się przez cały okres badania NEPTUNE II. Średni całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS zmniejszył się o 9,0 punktów, co odpowiada redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych o 48,1%.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [11], [16], [17]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=1 004
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia \pm SD	18,7 \pm 4,4
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia \pm SD	9,7 \pm 5,9
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	-9,0 \pm 5,7

^ wartości podane w referencji; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

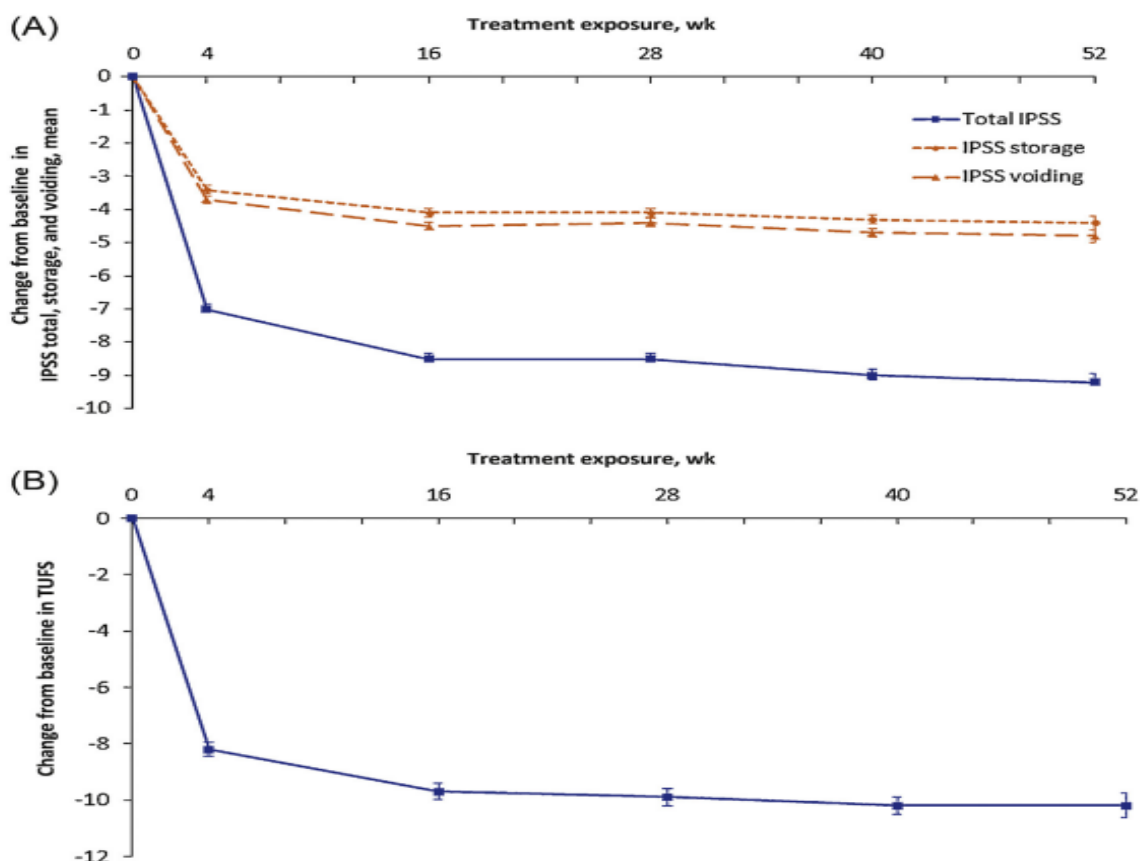
Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score, TUFS*)

Zmniejszenie średniego wyniku ocenianego z wykorzystaniem kwestionariusza IPSS obserwowane w badaniu NEPTUNE w grupie otrzymującej leczenie produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, utrzymywało się przez cały okres badania NEPTUNE II. Średni wynik w skali TUFS zmniejszył się o 10,1 punktu (SD=9,2), z 27,2 (SD=8,6) do 17,1 (SD=9,5), co stanowi redukcję pilności i częstotliwości oddawania moczu wynikającego z epizodów parcia naglącego o 37,1%.

Tabela 37. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [11], [16], [17]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=1 005
Całkowity wynik w skali TUFS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	27,2 ± 8,6
Całkowity wynik w skali TUFS, wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia ± SD	17,1 ± 9,5
Całkowity wynik w skali TUFS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-10,1 ± 9,2

^ wartości podane w referencji; TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*).



Wykres 10. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości zmierzonej w ostatnim dniu leczenia w badaniu NEPTUNE II: (A) łącznie, gromadzenie moczu w pęcherzu i mikcja w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS); (B) wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS). Spadek średniej wartości w kwestionariuszu IPSS, wyników cząstkowych w kwestionariuszu IPSS lub wartości mierzonych w skali TUFS wskazuje na poprawę objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS obejmował siedem pytań, trzy do oceny wyniku podrzędnego gromadzenia moczu i cztery do mikcji. Wykresy oparte są na statystykach opisowych [11].

Wyniki cząstkowe kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*)

Drugorzędowym punktem końcowym była ocena wyników cząstkowych w kwestionariuszu IPSS dotyczących gromadzenia moczu w pęcherzu (objawów w fazie napełniania) i mikcji (objawów w fazie opróżniania).

Średnie wyniki cząstkowe w zakresie gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji oceniane w kwestionariuszu IPSS zmniejszyły się od wartości wyjściowej do wartości zmierzonej ostatniego dnia leczenia w badaniu NEPTUNE II odpowiednio o 4,3 i 4,7 punktów. Zmiany te są równoważne z 48,3% poprawą objawów związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i 48,0% poprawą objawów mikcji.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [11], [16]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=1 004
Wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS, średnia ± SD	
Wartość wyjściowa	8,9 ± 2,4
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia	4,6 ± 2,7
Zmiana względem wartości wyjściowej	-4,3 ± 2,9
Wynik cząstkowy dotyczący mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS, średnia ± SD	
Wartość wyjściowa	9,8 ± 3,6
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia	5,2 ± 4,1
Zmiana względem wartości wyjściowej	-4,7 ± 4,1

^ wartości podane w referencji; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Dzienne zmienne mikcji

Poprawa parametrów dziennych mikcji była widoczna w pierwszym punkcie czasowym w 4. tygodniu leczenia produktem złożonym, z dalszą poprawą odnotowaną w 16. tygodniu, która utrzymywała się do końca leczenia w badaniu NEPTUNE II. Średnia liczba mikcji, epizodów parcia na mocz i epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin została zmniejszona odpowiednio o 2,5, 3,1 i 1,4 od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w badaniu NEPTUNE II, co odpowiada zmniejszeniu odpowiednio 21,9%, 57,4% i 77,8%.

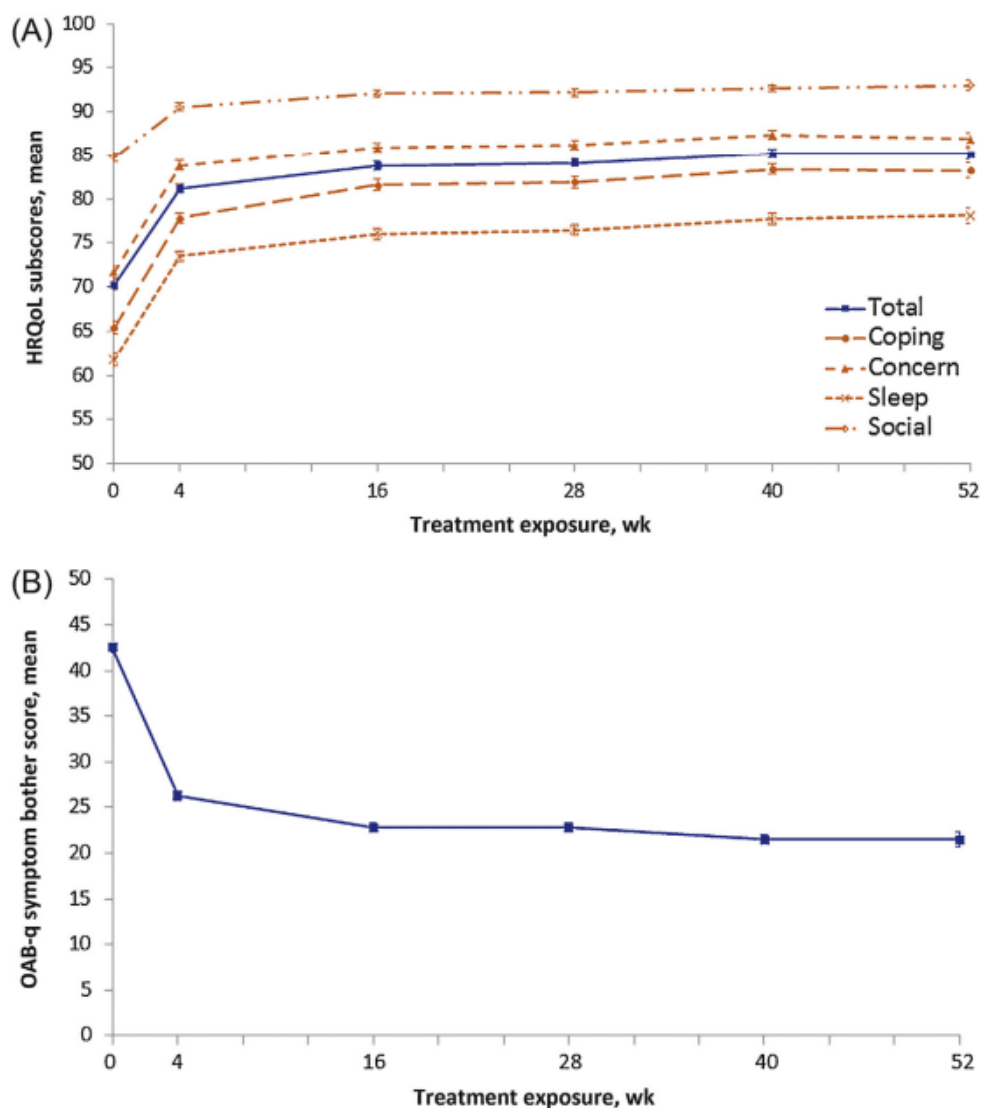
Tabela 39. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [11], [16]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin, N=1 008	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	11,4 ± 2,6
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia ± SD	8,9 ± 2,6
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-2,5 ± 2,4
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, N=1 006	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	5,4 ± 3,2
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia ± SD	2,3 ± 3,3
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-3,1 ± 3,5
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin, N=250	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,8 ± 2,0
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia ± SD	0,4 ± 1,5
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,4 ± 2,1
Objętość moczu wydalana na mikcję [ml], N=1 008	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	162,8 ± 47,6
Wartość mierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia ± SD	201,8 ± 68,5
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	39,0 ± 47,3
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, N=1 066	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,7 ± 2,0
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,5 ± 2,0
Średnia liczba epizodów nokturii w ciągu 24 godzin, N=1066	
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	2,4 ± 1,3
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-0,7 ± 1,1
Średnia liczba zużytych wkładek w ciągu 24 godzin, N=95	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-0,9 ± 1,5

^ wartości podane w referencji.

Jakość życia

Średni wynik oceny jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS obniżył się o 1,9 punktu, co odpowiada poprawie jakości życia o 46,3%.



Wykres 11. Średnia ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zależności od czasu trwania leczenia dla (A) kwestionariusza nadreaktywnego pęcherza (OAB-q) ogółem i dla wyników cząstkowych oraz (B) ocen objawów dokuczliwych w kwestionariuszu OAB-q. Wzrost punktacji w domenach związanych z radzeniem sobie (ang. *Coping*), zaniepokojeniem (ang. *Concern*), snem (ang. *Sleep*) i interakcjami społecznymi (ang. *Social*) w skali OAB-q i spadek ogólnego wyniku objawów dokuczliwych wskazują na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. Wykresy oparte są na statystykach opisowych [11].

Jakość życia związana ze stanem zdrowia oceniana za pomocą kwestionariusza pęcherza nadreaktywnego (OAB-q) uległa poprawie po leczeniu produktem złożonym a wynik odnoszący się do dokuczliwości objawów, mierzony w ostatnim dniu badania NEPTUNE II był niższy, w porównaniu z

wartością wyjściową, o 20,6 punktów. Zaobserwowano wzrost średniej całkowitej punktacji jakości życia związanej ze zdrowiem w domenie radzenia sobie, niepokoju, snu i interakcji społecznych ocenianych w kwestionariuszu OAB – q oraz wzrost samooceny pacjenta ocenianej w wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 40. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – parametry oceny jakości życia [11], [16]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg
Wynik jakości życia oceniany w kwestionariuszu IPSS	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	-1,9 \pm 1,5
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	14,3 \pm 15,6
Całkowity wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q) w odniesieniu do objawów dokuczliwych	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	-20,6 \pm 17,5
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie radzenia sobie oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	17,3 \pm 19,0
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie niepokoju oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	15,0 \pm 18,2
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie snu oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	15,3 \pm 19,6
Wynik jakości życia związanej ze stanem zdrowia w domenie interakcji społecznych oceniany w kwestionariuszu Pęcherza Nadreaktywnego (OAB-q)	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	7,6 \pm 15,2
Wynik samooceny pacjenta w wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D	
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SD	6,4 \pm 17,2

^ wartości podane w referencji; IPSS – kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); OAB-q – Kwestionariusz Pęcherza Nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*).

Analiza parametrów jakości życia mierzonych w kwestionariuszu EQ-5D w domenie mobilności wykazała, że największy odsetek pacjentów (77,27%) zgłosił „Brak problemu” z mobilnością na początku oraz na końcu badania. U 5,78% i 0,09% pacjentów nastąpiło pogorszenie mobilności ze stanu „Brak problemu” na początku badania odpowiednio do stanu „Jakiś problem” i „Przykuty do łóżka”, oznaczającego

znaczne pogorszenie mobilności a 6,67% pacjentów odnotowało polepszenie mobilności względem początku badania. W domenie samoopieki największy odsetek pacjentów (93,31%) zgłosił „Brak problemu” z samoopieką na początku oraz na końcu badania. U 2,7% i 0,09% pacjentów nastąpiło pogorszenie do stanu „Jakiś problem” i do stanu „Nie można się umyć/ubrać”, oznaczającego znaczne pogorszenie zdolności do samoopieki. U 1,80% i 0,19% pacjentów nastąpiła poprawa w samoopiece ze stanu „Jakiś problem” i „Nie można się umyć/ubrać” na początku badania do stanu „Brak problemu” na końcu badania. „Brak problemu” z wykonywaniem podstawowych czynności na początku oraz na końcu badania zgłosiło 80,26% pacjentów. U 5,38% i 0,09% nastąpiło pogorszenie zdolności do wykonywania podstawowych czynności do stanu „Jakiś problem” i „Niezdolność do wykonywania podstawowych czynności” a u 7,98% i 0,09% pacjentów nastąpiła poprawa ze stanu „Jakiś problem” i „Niezdolność do wykonywania podstawowych czynności” do stanu „Brak problemu” oraz u 0,19% ze stanu „Niezdolność do wykonywania podstawowych czynności” do stanu „Jakiś problem” na koniec badania. W przypadku domeny dotyczącej bólu/dyskomfortu 49,80% pacjentów nie odczuwało bólu ani na początku, ani na końcu badania, 7,09% pacjentów nie odczuwających bólu na początku badania zgłosiło „Umiarkowany ból” a 0,19% pacjentów – „Ekstremalny ból” na końcu badania. U 20,16% i 0,99% pacjentów odnotowano złagodzenie bólu odpowiednio ze stanu „Umiarkowany ból” i „Ekstremalny ból” do stanu „Brak bólu” na końcu badania a u 0,70% pacjentów ze stanu „Ekstremalny ból” do stanu „Umiarkowany ból” na końcu badania. U 0,50% pacjentów nastąpiło pogorszenie odczuwanego bólu ze stanu „Umiarkowany ból” do stanu „Ekstremalny ból” na końcu badania. Największy odsetek pacjentów (73,48%) poddanych ocenie w domenie lęku/niepokoju odnotował „Brak zaniepokojenia” na początku i na końcu badania. Odpowiednio 3,69% i 0,09% pacjentów odnotowało pogorszenie stanu z braku niepokoju na początku badania do odczuwania „Umiarkowanego niepokoju” i „Dużego niepokoju” na koniec badania. Poprawę zaobserwowano u 10,27% pacjentów odczuwających „Umiarkowany niepokoju” i u 0,39% pacjentów doświadczających „Dużego niepokoju” na początku badania.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – składowe parametry kwestionariusza EQ-5D [11], [16]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg
Wynik mobilności w kwestionariuszu EQ-5D, N=1003	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” i na końcu badania również „Brak problemu”, n	775 (77,27%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania zgłaszali „Jakiś problem”, n	58 (5,78%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania ocenili swój stan jako „Przykuty do łóżka”, n	1 (0,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” a na końcu badania „Brak problemu”, n	67 (6,68%)*

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” i na końcu badania również „Jakiś problem”, n	102 (10,17%)*
Wynik samoopieki w kwestionariuszu EQ-5D, N=1001	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” i na końcu badania również „Brak problemu”, n	934 (93,31%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania zgłaszali „Jakiś problem”, n	27 (2,7%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania ocenili swój stan jako „Nie można się umyć/ubrać”, n	1 (0,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” a na końcu badania „Brak problemu”, n	18 (1,80%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” i na końcu badania również „Jakiś problem”, n	19 (1,90%)
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania oceniali swój stan jako „Nie można się umyć/ubrać” a na końcu badania „Brak problemu”, n	2 (0,19%)*
Wynik zdolności wykonywania podstawowych czynności w kwestionariuszu EQ-5D, N=1003	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” i na końcu badania również „Brak problemu”, n	805 (80,26%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania zgłaszali „Jakiś problem”, n	54 (5,38%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak problemu” a na końcu badania ocenili swój stan jako „Niezdolność wykonywania podstawowych czynności”, n	1 (0,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” a na końcu badania „Brak problemu”, n	80 (7,98%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Jakiś problem” i na końcu badania również „Jakiś problem”, n	60 (5,98%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania oceniali swój stan jako „Niezdolność do wykonywania podstawowych czynności” a na końcu badania „Brak problemu”, n	1 (0,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania oceniali swój stan jako „Niezdolność do wykonywania podstawowych czynności” a na końcu badania „Jakiś problem”, n	2 (0,19%)*
Wynik dotyczący bólu/dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D, N=1002	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak bólu” i na końcu badania również „Brak bólu”, n	499 (49,80%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak bólu” a na końcu badania zgłaszali „Umiarkowany ból”, n	71 (7,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak bólu” a na końcu badania zgłaszali „Ekstremalny ból”, n	2 (0,19%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany ból” a na końcu badania zgłaszali „Brak bólu”, n	202 (20,16%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany ból” i na końcu badania zgłaszali „Umiarkowany ból”, n	200 (19,96%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany ból” i na końcu badania zgłaszali „Ekstremalny ból”, n	5 (0,50%)*

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg
ból¹, n	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Ekstremalny ból” i na końcu badania zgłaszali „Brak bólu”, n	10 (0,99%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Ekstremalny ból” i na końcu badania zgłaszali „Umiarkowany ból”, n	7 (0,70%)*
Wynik dotyczący lęku/zaniepokojenia w kwestionariuszu EQ-5D, N=1003	
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak zaniepokojenia” i na końcu badania również „Brak zaniepokojenia”, n	737 (73,48%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak zaniepokojenia” a na końcu badania zgłaszali „Umiarkowany niepokój”, n	37 (3,69%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Brak zaniepokojenia” a na końcu badania zgłaszali „Duży niepokój”, n	1 (0,09%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany niepokój” a na końcu badania zgłaszali „Brak zaniepokojenia”, n	103 (10,27%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany niepokój” a na końcu badania również „Umiarkowany niepokój”, n	109 (10,87%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Umiarkowany niepokój” a na końcu badania zgłaszali „Duży niepokój”, n	3 (0,29%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Duży niepokój” a na końcu badania zgłaszali „Brak zaniepokojenia”, n	4 (0,39%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Duży niepokój” a na końcu badania zgłaszali „Umiarkowany niepokój”, n	4 (0,39%)*
Odsetek pacjentów, którzy na początku badania zgłaszali „Duży niepokój” i na końcu badania również „Duży niepokój”, n	5 (0,49%)*

¹ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ W PORÓWNIANIU Z TAMSULOSYNĄ STOSOWANĄ W MONOTERAPII I Z PLACEBO, W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Badanie o akronimie NEPTUNE

W sumie 360 pacjentów (27%) zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas leczenia (wynik dotyczy wszystkich grup chorych uwzględnionych w badaniu). Większość zdarzeń niepożądanych została uznana przez badaczy za niezwiązaną z podawanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w przypadku podawania produktu złożonego niż w przypadku placebo lub monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Dwóch pacjentów zmarło, jeden z powodu niedokrwienia jelit i zawału mięśnia sercowego, a drugi z powodu drobnokomórkowego raka płuca, ale żaden ze zgonów nie został uznany za związany z badanym leczeniem [1].

Zatrzymanie moczu wystąpiło u ośmiu pacjentów. Siedem przypadków uznano za związane z leczeniem, a pięć przypadków wymagało cewnikowania z uwagi na ostre zatrzymanie moczu (ang. *Acute Urinary Retention*, AUR): jeden przypadek podczas monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i jeden w przypadku produktu złożonego. Dodatkowo cztery przypadki wystąpiły w okresie wprowadzania placebo, z których trzy wymagały cewnikowania. Epizody były rozłożone równomiernie w całym badaniu, z trzema przypadkami w ciągu 30 dni od pierwszej dawki [1].

Tabela 42. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	RR/PetoOR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dowolne zdarzenie niepożądane, n (%)	99 (29,4%)	74 (22,7%)	1,29 [1,00; 1,68]	p>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (1,5%)	10 (3,1%)	0,48 [0,17; 1,34]	p>0,05	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57 (16,9%)	27 (8,3%)	2,04 [1,33; 3,14]	p<0,05	NNH=11 [7; 27]
Przerwanie leczenia	9 (2,7%)	5 (1,5%)	1,74 [0,62; 4,91]	p>0,05	-

Solitoambo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	RR/PetoOR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, n (%)					
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem występujące u jednego lub większej liczby pacjentów w całej populacji					
Dowolne	0 (0,0%)	4 (1,2%)	PetoOR=0,13 [0,02; 0,92]	p<0,05	NNT=82 [33; 1 097]
Zatrzymanie moczu	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598]	p>0,05	-
Migotanie przedsionków	0 (0,0%)	2 (0,6%)	PetoOR=0,13 [0,008; 2,091]	p>0,05	-
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem występujące u 1% pacjentów w dowolnej leczonej grupie					
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	1 (0,3%)	26,12 [4,55; 151,42]	p<0,05	NNH=12 [8; 19]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	8,71 [1,44; 53,02]	p<0,05	NNH=42 [21; 153]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	5,80 [0,93; 36,61]	p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,24 [0,04; 1,60]	p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,93 [0,25; 14,73]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,131 [0,003; 6,598]	p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	1,93 [0,42; 8,99]	p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,15 [0,14; 360,62]	p>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej. Zdarzenia niepożądane raportowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tj. występujące po podaniu pierwszej dawki leku i do ≤14 dni po ostatniej dawce leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego, produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05)**

- **niższym ryzykiem** wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- **wyższym ryzykiem** wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, w tym: suchości w jamie ustnej, zaparc;

w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia** dowolnego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, a także:

- następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: ciężkiego zatrzymania moczu, migotania przedsionków;
- następujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu, nietrzymania moczu wymagającego cewnikowanie, zmęczenia i wstecznego wytrysku;

w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa kontrolna, placebo, N=341	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Dowolne zdarzenie niepożądane, n (%)	99 (29,4%)	87 (25,5%)	1,15 [0,90; 1,47]	$p > 0,05$	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)	5 (1,5%)	3 (0,9%)	1,69 [0,45; 6,35]	$p > 0,05$	-
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57 (16,9%)	30 (8,8%)	1,92 [1,27; 2,91]	$p < 0,05$	NNH=12 [7; 32]
Przerwanie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, n (%)	9 (2,7%)	3 (0,9%)	3,04 [0,90; 10,31]	$p < 0,05$	NNH=55 [24; 438]
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem występujące u jednego lub większej liczby pacjentów w całej populacji					
Dowolne	0 (0,0%)	1 (0,3%)	PetoOR=0,137 [0,003; 6,901]	$p > 0,05$	-

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Grupa kontrolna, placebo, N=341	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Najczęstsze zdarzenia niepożądane, n (%) Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1% pacjentów w grupie badanej lub kontrolnej					
Suchość w jamie ustnej	27 (8,0%)	4 (1,2%)	6,83 [2,53; 18,56]	p<0,05	NNH=14 [10; 25]
Zaparcie	9 (2,7%)	1 (0,3%)	9,11 [1,51; 55,46]	p<0,05	NNH=42 [21; 141]
Dyspepsja	6 (1,8%)	1 (0,3%)	6,07 [0,97; 38,30]	p>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,01 [0,11; 9,67]	p>0,05	-
Ból głowy	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	p>0,05	-
Zatrzymanie moczu	2 (0,6%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,50 [0,47; 120,15]	p>0,05	-
Zmęczenie	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2,02 [0,44; 9,40]	p>0,05	-
Wsteczny wytrysk	1 (0,3%)	0 (0,0%)	PetoOR=7,48 [0,15; 376,86]	p>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej. Zdarzenia niepożądane raportowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia tj. występujące po podaniu pierwszej dawki leku i do ≤14 dni po ostatniej dawce leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym ryzykiem** wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem; przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem oraz następujących zdarzeń niepożądanych: suchości w jamie ustnej i zaparć w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy w ryzyku** wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, dowolnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a także następujących zdarzeń niepożądanych: dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu, zmęczenia, wstecznego wytrysku w okresie obserwacji do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Niewielki wzrost objętości pozostałości po mikcji (ang. *Postvoid Residual*, PVR) obserwowano w przypadku stosowania produktu złożonego (3,8 ml) w porównaniu z niewielkimi spadkami w przypadku placebo i monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg (odpowiednio 6,1 ml i 5,0 ml). Zwiększenia nie

uznano za istotne klinicznie i nie były one związane z częstością występowania ostrego zatrzymania moczu. Zwiększenie maksymalnego przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*, Q_{max}) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia było podobne we wszystkich grupach. Pozostałe parametry wchodzące w zakres oceny bezpieczeństwa (funkcje życiowe, parametry EKG, badanie fizykalne i standardowe pomiary laboratoryjne) mieściły się w oczekiwanych zakresach.

Tabela 44. Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=335	Grupa badana II, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=324	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Wartość wyjściowa maksymalnego przepływu moczu, średnia ± SD [ml/s]	8,9 ± 1,97	8,7 ± 1,91	0,2 [-0,10; 0,50]	p>0,05
Zmiana maksymalnego przepływu moczu, średnia ± SD [ml/s]	3,8 ± 5,30	3,2 ± 4,62	0,6 [-0,16; 1,36]	p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zmianie maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Tabela 45. Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=335	Grupa kontrolna, placebo, N=340	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Wartość wyjściowa maksymalnego przepływu moczu, średnia ± SD [ml/s]	8,9 ± 1,97	9,1 ± 1,86	-0,2 [-0,49; 0,09]	p>0,05
Zmiana maksymalnego przepływu moczu, średnia ± SD [ml/s]	3,8 ± 5,30	3,3 ± 4,69	0,5 [-0,25; 1,25]	p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi rozrostem gruczołu krokowego produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w porównaniu z placebo wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zmianie maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia.

Badanie o akronimie NEPTUNE II

Spośród 1 066 pacjentów otrzymujących leczenie w trakcie badania klinicznego NEPTUNE II, 499 (46,8%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse events*) podczas przyjmowania produktu złożonego w czasie trwania badania NEPTUNE lub NEPTUNE II; większość tych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występowały: suchość w jamie ustnej, zaparcia i niestrawność. Łącznie 86 ciężkich zdarzeń niepożądanych zostało zgłoszonych przez 64 pacjentów, z których 12 miało zdarzenia możliwie lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Tylko dwa ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u dwóch lub więcej pacjentów: trzy przypadki wysunięcia krążka międzykręgowego i sześć przypadków ostrego zatrzymania moczu (cztery uznane za możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem). Odnotowano trzy zgony podczas trwania badania NEPTUNE II, ale żaden nie został uznany za związany z leczeniem (jeden pacjent miał depresję i popełnił samobójstwo, jeden zmarł na zawał mięśnia sercowego, a jeden doznał udaru).

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [16], [17]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N= 1 066
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia, n (%)	
Dowolne	499 (46,8%)
Łagodne	300 (28,1%)
Umiarkowane	159 (14,9%)
Poważne	40 (3,8%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	
Dowolne	255 (23,9%)
Łagodne	165 (15,5%)
Umiarkowane	72 (6,8%)
Poważne	18 (1,7%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Łącznie, n (%)	64 (6,0%)
Łączna liczba zdarzeń, n	86
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
Łącznie, n (%)	12 (1,1%)
Łączna liczba zdarzeń, n	12

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N= 1 006
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	
Łącznie	42 (3,9%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, n (%)	
Łącznie	28 (2,6%)
Zgony, n (%)	
Łącznie	3 (0,3%)
Związane z leczeniem	0 (0,0%)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	
Suchość w ustach	132 (12,4%)
Zaparcia	55 (5,2%)
Dyspepsja	29 (2,7%)
Nadciśnienie	26 (2,4%)
Zakażenie dróg moczowych	24 (2,3%)
Ból pleców	21 (2,0%)
Zapalenie oskrzeli	12 (1,1%)
Zaburzenia erekcji *	11 (1,0%)
Zapalenie nosogardzieli	11 (1,0%)

^ wartości podane w referencji; * Zaburzenia erekcji wystąpiły u 11 pacjentów (1,0%), a wytrysk wsteczny i brak wytrysku, sklasyfikowane oddzielnie, wystąpiły odpowiednio u kolejnych 7 pacjentów (0,7%) i 2 pacjentów (0,2%).

Objętości pozostałości po mikcji

Na początku badania objętość moczu pozostająca po mikcji wynosiła u wszystkich pacjentów ≤ 150 ml, zgodnie z kryteriami włączenia do badania. Mediana objętości moczu pozostającego po mikcji wzrosła z 26,0 ml (zakres: 0-150 ml) na początku badania NEPTUNE do 32,0 ml (zakres: 0-346 ml) w ostatnim dniu leczenia w badaniu NEPTUNE II. U 68 pacjentów (6,4%) odnotowano objętość moczu pozostającą po mikcji wynoszącą ≥ 150 ml w dowolnym momencie podczas badań, w tym u 4 (0,4%) objętość wynoszącą ≥ 300 ml. W przypadku czterech z tych 68 pacjentów doszło do ostrego zatrzymania moczu.

Tabela 47. Objętość moczu pozostała po mikcji podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N= 1 006
Objętość moczu pozostała po mikcji [ml]	
Wartość wyjściowa, mediana (zakres)	26,0 ml (0-150)
Wartość zmierzona w ostatnim dniu leczenia, mediana (zakres)	32,0 ml (0-346)

^ wartości podane w referencji.

Swobodny przepływ moczu i wyniki badań laboratoryjnych

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Maksymalna szybkość przepływu moczu (Q_{max}) i średnia szybkość przepływu moczu (Q_{ave}) wzrosły od wartości początkowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu badania NEPTUNE II odpowiednio o 4,5 ml/s (z 8,9 ml/s do 13,5 ml/s) i 2,1 ml/s (z 4,9 ml/s do 6,9 ml/s). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych wynosiła ≤1,0% [11].

Tabela 48. Maksymalna i średnia szybkość przepływu moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, łącznie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N= 1 006
Maksymalna szybkość przepływu moczu (Q_{max}) [ml/s]	
Wartość wyjściowa, średnia	8,9 ml/s
Wartość zmierzona w ostatnim dniu leczenia średnia	13,5 ml/s
Zmiana pomiędzy wartością początkową a końcową, średnia	+ 4,5 ml/s
Średnia szybkość przepływu moczu (Q_{ave}) [ml/s]	
Wartość wyjściowa średnia	4,9 ml/s
Wartość zmierzona w ostatnim dniu leczenia, średnia	6,9 ml/s
Zmiana pomiędzy wartością początkową a końcową, średnia	+2,1 ml/s

^ wartości podane w referencji.

Zadowolenie pacjentów

Biorąc pod uwagę dawkę przyjętą w okresie poprzedzającym wizytę końcową badania NEPTUNE II, 87,1% pacjentów było zadowolonych z jej bezpieczeństwa, 82,9% było zadowolonych ze skuteczności, a 78,3% było zadowolonych zarówno z bezpieczeństwa, jak i skuteczności. Spośród osób, które zakończyły badanie stosując produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, 87,7% było zadowolonych z jego bezpieczeństwa, a 87,0% było zadowolonych z jego skuteczności, w porównaniu z odpowiednio 85,8% i 73,3% osób, które zakończyły badanie stosując produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Na pytanie, jaką dawkę by przyjęli, gdyby badanie było kontynuowane, 681 (70,2%) wskazało dawkę 6 mg solifenacyny, a 289 (29,8%) wskazało dawkę 9 mg solifenacyny [11].

Zatrzymanie moczu

W okresie wprowadzania placebo czterech mężczyzn doświadczyło zatrzymania moczu, z czego trzy przypadki były ostre i doprowadziły do przerwania badania. Zarówno w badaniu NEPTUNE, jak i NEPTUNE II, 14 mężczyzn doświadczyło epizodów zatrzymania moczu: 13 z 1 208 mężczyzn, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg i jeden mężczyzna, który otrzymał monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W przypadku 10 z 13 pacjentów, u których wystąpiło zatrzymanie moczu podczas stosowania produktu złożonego,

badacz ocenił zdarzenia jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Spośród tych 13 mężczyzn u ośmiu rozwinęło się ostre zatrzymanie moczu, z czego cztery przypadki wymagały hospitalizacji [11]. Spośród 14 mężczyzn doświadczających zatrzymania moczu, ośmiu doświadczyło epizodów podczas 12-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania NEPTUNE. Trzech mężczyzn otrzymujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg i czterech mężczyzn otrzymujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg doświadczyło zatrzymania moczu i jeden mężczyzna spośród 326 mężczyzn otrzymujących tamsulosynę w dawce 0,4 mg w monoterapii doświadczył wystąpienia ostrego zatrzymania moczu [15].

Ponadto sześciu mężczyzn doświadczyło zatrzymania moczu, z których cztery przypadki były ostre, podczas 40-tygodniowego, otwartego badania NEPTUNE II. Trzech mężczyzn doświadczyło zatrzymania moczu (z których dwa przypadki były ostre) podczas przyjmowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. Dwóch mężczyzn, którzy doświadczyli zatrzymania moczu podczas trwania badania NEPTUNE, kontynuowało leczenie w badaniu NEPTUNE II i nie doświadczyło żadnych nowych epizodów. Żaden z mężczyzn, u których doszło do zatrzymania moczu podczas badania NEPTUNE II, nie miał wcześniejszych epizodów w trakcie badania klinicznego NEPTUNE [15].

Tabela 49. Liczba pacjentów doświadczających epizodów zatrzymania moczu lub ostrego zatrzymania moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [15]^.

Punkt końcowy	Grupa badana I, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana II, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Łącznie
Badanie NEPTUNE (12 tygodni)			
Zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]	3 (0,9%) [0,2; 2,6] N=337	4 (1,2%) [0,3; 3,1] N=324	7 (1,1%) [0,4; 2,2] N=661
Ostre zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]^a	1 (0,3%) [0,0; 1,6] ^b	3 (0,9%) [0,2; 2,7] ^c	4 (0,6%) [0,2; 1,5] ^d
Badanie NEPTUNE II (40 tygodni), N=1 066^e			
Zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]	3	2	6 (0,6%) [0,2; 1,2]
Ostre zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]	2	3	4 (0,4) [0,1; 1,0]
Badanie NEPTUNE i NEPTUNE II (52 tygodnie), N=1 208			
Zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]	6	7	13 (1,1%) [0,6; 1,8]
Ostre zatrzymanie moczu, n (%) [95% CI]	3	5	8 (0,7%) [0,3; 1,3] ^f

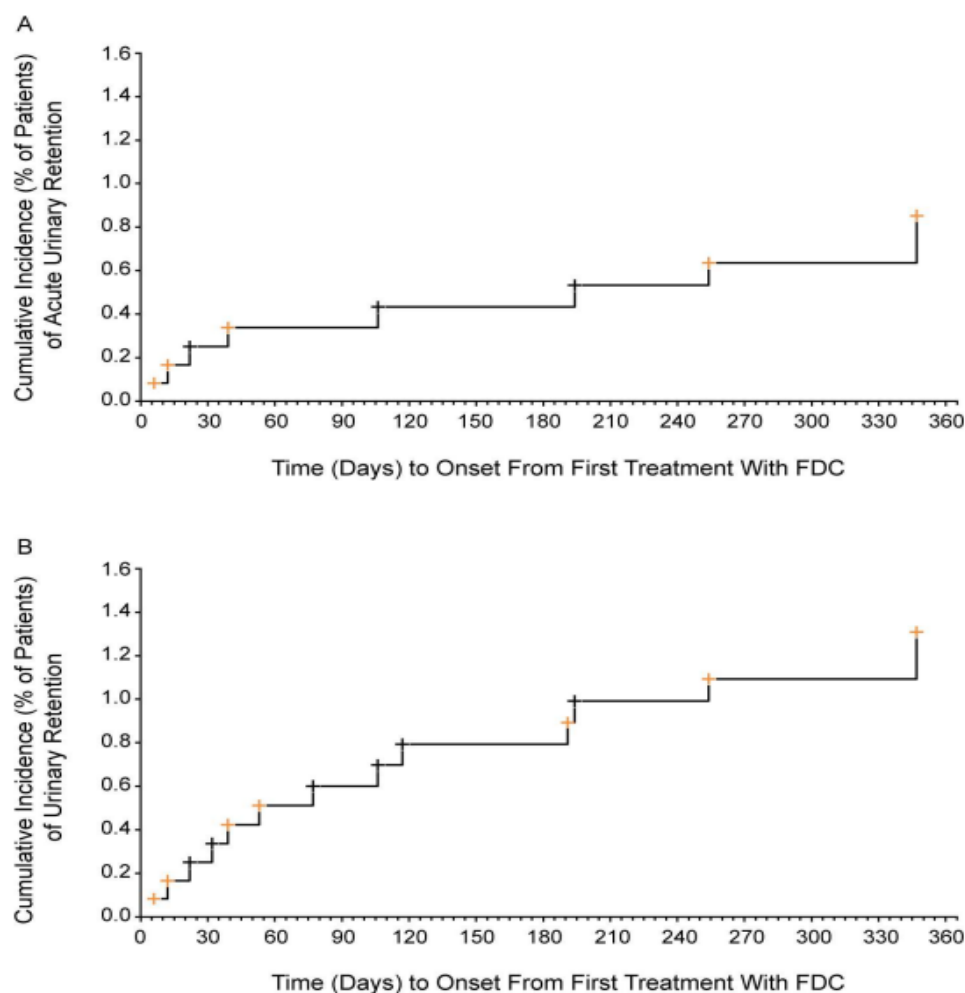
^a wartości podane w referencji; ^b przypadki ostrego zatrzymania moczu były podgrupą przypadków zatrzymania moczu, które wymagały cewnikowania; ^c częstość występowania 13/1000 osobo-lat (95% CI: 6,9; 22,2). Wcześniej zgłaszany współczynnik zachorowalności wynosił 0 osobo-lat; różnica wynika z włączenia przypadku ostrego zatrzymania moczu uznanego za niezwiązany z badanym lekiem, który nie został

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



uwzględniony w poprzedniej analizie; ^c częstość występowania 40/1000 osobo-lat (95% CI: 27,7; 53,3); ^d częstość występowania 26/1000 osobo-lat (95% CI: 17,0; 38,1). Wcześniej zgłaszany współczynnik zachorowalności wynosił 19 osobo-lat; różnica wynika z włączenia przypadku ostrego zatrzymania moczu uznanego za niezwiązany z badanym lekiem, który nie został uwzględniony w poprzedniej analizie; ^e nie można obliczyć wartości procentowych i częstości występowania na 1000 osobo-lat dla poszczególnych dawek, ponieważ pacjenci nie stosowali ani produktu złożonego z solifenacyny w dawce 6 mg, ani w dawce 9 mg przez cały rok; ponadto pacjenci wybrali swoją dawkę (tj. nie byli randomizowani), więc nie można założyć, że dwie grupy dawek są porównywalne; ^f częstość występowania 7/1000 osobo-lat (95% CI: 2,8; 14,4). Uwaga: jeden dodatkowy pacjent otrzymujący monoterapię tamsulosyną doświadczył ostrego zatrzymania moczu podczas 12-tygodniowego okresu podwójnie ślepej próby (0,3%; częstość występowania 13/1000 osobo-lat).

Czas trwania ekspozycji na produkt złożony w momencie wystąpienia zatrzymania moczu był bardzo zróżnicowany (mediana 77 dni, zakres: 6 - 347 dni), jednak u większości pacjentów zatrzymanie moczu rozwinęło się w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia (9/13, 69,2%). Czterech mężczyzn doświadczyło zatrzymania moczu po co najmniej 4 miesiącach leczenia, jeden leczony produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg i trzech leczonych produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.



Wykres 12. Skumulowana częstość występowania ostrego zatrzymania moczu (A) i zatrzymania moczu (B) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [15]^. Czarne znaczniki wskazują na produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg a pomarańczowe znaczniki na dawkę 9 mg w momencie wystąpienia ostrego zatrzymania

moczu/zatrzymania moczu. Przypadki ostrego zatrzymania moczu stanowiły podgrupę przypadków zatrzymania moczu, które wymagały cewnikowania. FDC – produkt złożony o ustalonej dawce.

Stwierdzono, że niektóre z czynników ryzyka powodujących ostre zatrzymanie moczu są ze sobą silnie skorelowane, dla każdego potencjalnego czynnika ryzyka wyprowadzono *post-hoc* model regresji Coxa, oceniający ryzyko rozwoju zatrzymania moczu lub ostrego zatrzymania moczu. Wyniki analizy regresji Coxa wykazały, że zmniejszona wydajność opróżniania pęcherza moczowego (ang. *Bladder Voiding Efficiency*, BVE) oraz zwiększone stężenie antygenu specyficznego dla prostaty (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA), objętość moczu pozostała po mikcji i wyjściowa objętość gruczołu krokowego były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i zatrzymania moczu.

Chociaż ustalono związek między objętością gruczołu krokowego a zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia ostrego zatrzymania moczu/zatrzymania moczu, ogólne wskaźniki były niskie u wszystkich pacjentów, niezależnie od objętości gruczołu krokowego. W 12-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, współczynniki ostrego zatrzymania moczu dla pacjentów stosujących produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg wynosiły 0% (0/203) i 0,7% (1/134) odpowiednio u pacjentów z objętością gruczołu krokowego ≤ 40 ml i >40 ml.

Tabela 50. Czynniki ryzyka związane z pojawieniem się ostrego zatrzymania moczu/zatrzymania moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 04, mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [15]^.

Punkt końcowy	Ostre zatrzymanie moczu, N=1 202 (ocenzurowane N= 1 194)		Zatrzymanie moczu, N=1 202 (ocenzurowane N= 1 189)	
	HR [95% CI]	Wartość p	HR [95% CI]	Wartość p
Wiek [lata]	1,05 [0,94; 1,16]	p=0,40	1,02 [0,94; 1,12]	p=0,62
Objętość prostaty [mL]	1,08 [1,02; 1,13]	p=0,004	1,04 [1,00; 1,08]	p=0,048
Qmax [mL/s]	0,85 [0,60; 1,21]	p=0,36	0,78 [0,59; 1,03]	p=0,08
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS	0,97 [0,80; 1,17]	p=0,74	1,05 [0,91; 1,20]	p=0,50
Poziom PSA [ng/mL]	1,41 [1,16; 1,71]	p<0,001	1,37 [1,15; 1,63]	p<0,001
Objętość PVR [mL]	1,02 [1,00; 1,03]	p=0,06	1,02 [1,01; 1,04]	p<0,001
BVE [%]	0,94 [0,90; 0,99]	p=0,03	0,93 [0,89; 0,97]	p<0,001

^ wartości podane w referencji; Qmax - maksymalna szybkość przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*); IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *Prostate Specific Antigen*); PVR - pozostałość moczu po mikcji (ang. *Postvoid Residual*); BVE - wydajność opróżniania pęcherza moczowego (ang. *Bladder Voiding Efficiency*).

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono także liczne abstrakty podsumowujące wyniki badań o akronimie NEPTUN i NEPTUN II.

Tabela 51. Podsumowanie wyników z abstraktów konferencyjnych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w przypadku pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Referencja	Wyniki
Drake i wsp. 2013 [2]	<p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w sumie u 13 mężczyzn rozwinęło się zatrzymanie moczu w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia; 6 pacjentów doświadczyło zatrzymania moczu (n=3 dla ostrego zatrzymania moczu) podczas przyjmowania produktu złożonego z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg i 7 pacjentów (n=5 dla ostrego zatrzymania moczu) podczas przyjmowania produktu złożonego z solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg; - u 1 mężczyzny wystąpiło ostre zatrzymanie moczu podczas przyjmowania monoterapii tamsulosyną w okresie leczenia, a u 4 mężczyzn rozwinęło się zatrzymanie moczu (n=3 dla ostrego zatrzymania moczu) podczas okresu wstępnego przyjmowania placebo; - średnia (zakres) wyjściowa masa gruczołu krokowego była podobna u mężczyzn, u których rozwinęło się zatrzymanie moczu podczas badań, w porównaniu z całą populacją NEPTUNE (odpowiednio 44,2 g; zakres: 15-74 g vs 38,1 g; zakres 9-74 g); - czas trwania terapii skojarzonej do pojawienia się epizodu zatrzymania moczu wahał się od 6 do 347 dni (mediana 77 dni).
Drake i wsp. 2011 [3]	Brak nowych wyników.
Drake i wsp. 2012 [4]	Brak nowych wyników.
Drake i wsp. 2013 [5]	Brak nowych wyników.
Herdman i wsp. 2014 [8]	Brak nowych wyników.
Drake i wsp. 2013 [12]	Brak nowych wyników.
Drake i wsp. 2014 [13]	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - na początku badania NEPTUNE 99,9% pacjentów miało całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS ≥ 13, a 100% miało ≥ 8 mikcji w ciągu 24 godzin. Pod koniec leczenia 42,6% pacjentów miało całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS < 8, a 37,2% miało < 8 mikcji w ciągu 24 godzin.
Kaplan i wsp. 2016 [14]	Brak nowych wyników.

6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – badanie o akronimie EUROPA

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w ramach rutynowej praktyki klinicznej: badanie o akronimie EUROPA [18]-[19].

Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]

Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19] było nieinterwencyjnym, wieloośrodkowym badaniem przeprowadzonym w rutynowej praktyce klinicznej. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli mężczyźni skarżący się na objawy ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszące łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niereagujący na wcześniejszą monoterapię α -blokerem i/lub inhibitorem 5 α -reduktazy. Celem tego badania była ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) i zadowolenia z leczenia produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

W badaniu 589 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

W przypadku pacjentów, u których rozpoznano objawy ze strony dolnych dróg moczowych lub łagodny rozrost gruczołu krokowego (prostaty) na ≥ 1 rok przed podpisaniem świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu, przeprowadzono badania fizykalne oraz zebrano historię medyczną, chirurgiczną i wywiad dotyczący LUTS/BPH retrospektywnie przez rok przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu. Z kolei u pacjentów, u których rozpoznano LUTS/BPH < 1 rok przed podpisaniem świadomej zgody, zebrano dane retrospektywnie. Pacjentów obserwowano przez rok a oceny wybranych punktów końcowych przeprowadzono podczas rutynowych wizyt w klinice na początku badania (wizyta 1), w tygodniach od 4. do 8. (wizyta 2), w tygodniach od 9. do 18. (wizyta 3, opcjonalna), w tygodniach od 19. do 39. (wizyta 4, opcjonalna) oraz w tygodniach od 40. do 52. (ostatnia wizyta). Ponieważ było to nieinterwencyjne i niekontrolowane badanie mające na celu zebranie rzeczywistych danych pacjentów podczas ich rutynowych wizyt w klinice, nie było wymagane wcześniejsze planowanie wizyt. Głównymi punktami czasowymi były tygodnie od 4. do 8. (wizyta 2) i tygodnie od 40. do 52. (wizyta 5).

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 52. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie EUROPA [18]-[19].

Opis metod przeprowadzenia badania	Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]
Metodyka badania	Badanie nieinterwencyjne, niekontrolowane (obserwacyjne), jednoramienne, wielośrodkowe.
Populacja	Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszącymi łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niewystarczająco leczonymi za pomocą monoterapii α-blokerem i/lub inhibitorem 5α-reduktazy.
Grupa badana	Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=589. Dawkowanie zgodne z ChPL Solitombo® [35]
Okres leczenia/obserwacji	Okres obserwacji: 52 tygodnie.
Oceniane punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia, oceniana za pomocą podskali objawów kwestionariusza dotyczącego pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder Questionnaire</i>, OAB-q). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana nasilenia objawów w kwestionariuszu IPSS; - zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-q; <ul style="list-style-type: none"> - zmiana w podskalach kwestionariusza OAB-q; - zmiana w wizualnej skali analogowej dotyczącej zadowolenia z leczenia (ang. <i>Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale</i>, TS-VAS); - jakość życia oceniana w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L (ang. <i>European Quality of Life 5-Dimension-5-Level</i>); <ul style="list-style-type: none"> - zmiana schematu leczenia; - wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej; - profil bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	<p>Populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (FAS, N=575) obejmowała wszystkich pacjentów, u których był dostępny wynik w podskali objawów OAB-q podczas wizyty początkowej i co najmniej jednej wizyty po wizycie początkowej. W populacji poddanej analizie bezpieczeństwa (SAF, N=493) uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego.</p> <p>Statystyki opisowe wykorzystano do przedstawienia wyników w podskalach dokuczliwych objawów w kwestionariuszu OAB-q podczas każdej wizyty w ramach badania, a także zmian w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI). Model analizy kowariancji (ANCOVA) został wykorzystany jako podstawowa metoda oceny zmian w stosunku do wartości wyjściowej dla wyniku podskali objawów OAB-q. Wyjściowy wynik podskali objawów OAB-q został włączony jako zmienna towarzysząca, a wyjściowe nietrzymanie moczu i stan pacjenta na początku badania zostały uwzględnione jako stałe czynniki w modelu ANCOVA. Statystyki opisowe zastosowano dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych HRQoL, a 95% CI obliczono dla zmian w stosunku do wartości wyjściowych. Za istotną klinicznie uznano poprawę o 10 punktów w dowolnej podskali OAB-q i poprawę o 3 punkty w całkowitym wyniku w kwestionariuszu IPSS; za minimalną istotną klinicznie różnicę uznano poprawę o 0,5 punktu w kwestionariuszu IPSS-QoL.</p>

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*); OAB-q - kwestionariusz pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*); TS-VAS - wizualna skala analogowa dotycząca zadowolenia z leczenia (ang. *Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale*); EQ-5D-5L - Europejska 5-wymiarowa 5-poziomowa skala oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life 5-Dimension-5-Level*); FAS – populacja pacjentów objęta pełną analizą danych (ang. *Full Analysis Set*); SAF – populacja poddana analizie bezpieczeństwa (ang. *Safety Analysis Set*).

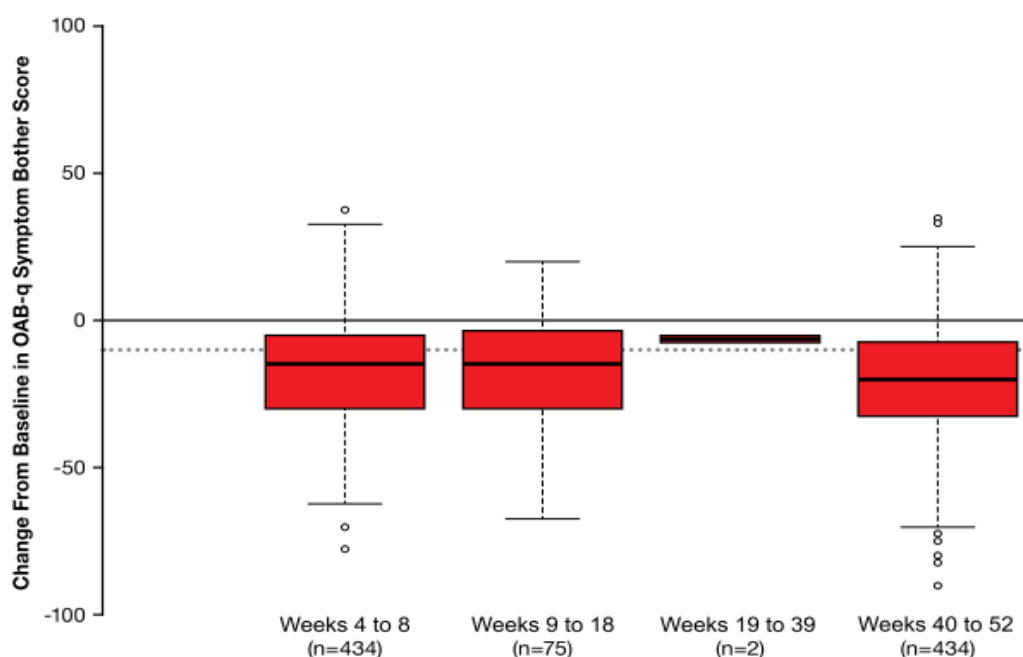
Spśród 589 pacjentów włączonych do badania, 91 pacjentów (15,8%) przerwało leczenie. Powodami przerwania leczenia było dobrowolne odstawienie leku przez pacjenta (n=23, 4,0%), utrata z okresu obserwacji (n=21, 3,7%), występowanie zdarzeń niepożądanych (n=16, 2,8%), inne powody (n=16,

2,8%), brak skuteczności leczenia (n=9, 1,6%), śmierć (n=4, 0,7%) i naruszenie protokołu badania (n=2, 0,3%).

Skuteczność kliniczna

Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem oceniana za pomocą podskali objawów kwestionariusza dotyczącego pęcherza nadreaktywnego (OAB-q)

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia, oceniana za pomocą podskali objawów kwestionariusza pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*, OAB-q). Podskala dokuczliwości objawów w kwestionariuszu OAB-q obejmowała osiem pytań z punktacją od 1 do 6, gdzie „1” oznacza „w ogóle” a „6” oznacza „bardzo dużo”. Wyniki kwestionariusza OAB-q zostały przekonwertowane do skali od 0 do 100 [18]-[19].



Wykres 13. Wyniki w podskali objawów w kwestionariuszu OAB-q. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartyłowy (ramka), rozstęp (wąsy, ang. whiskers) i wartości odstające (kółka, ang. circles). OAB-q - kwestionariusz Pęcherza Nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*) [18]-[19].

Poprawę średniego wyniku w podskali objawów w kwestionariuszu OAB-q zaobserwowano podczas wizyt od 4. do 8. tygodnia leczenia, od 9. do 18. tygodnia leczenia i od 40. do 52. tygodnia leczenia. W tygodniach od 40. do 52. różnica ta była istotna klinicznie (≥ 10 punktów) u 84,6% pacjentów. Skorygowane zmiany względem wartości wyjściowych w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) w wynikach podskali objawów kwestionariusza OAB-q wyniosły -16,40 w tygodniach od 4. do 8. i -19,59 w tygodniach od 40. do 52.

Tabela 53. Średni wynik w podskali objawów w kwestionariuszu OAB-q przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych [18]^.

Punkt końcowy	Wizyty od 4. do 8. tygodnia leczenia	Wizyty od 9. do 18. tygodnia leczenia	Wizyty od 40. do 52. tygodnia leczenia
Poprawa, średnia ± SD	-17,4 ± 17,7	-17,2 ± 18,1	-20,4 ± 19,1
Wartość p	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w skorygowanej średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów, średnia [95% CI]	-16,40 [-24,31; -8,49]	-	-19,59 [-28,26; -10,92]

^ wartości podane w referencji.

Zmiana nasilenia objawów w kwestionariuszu IPSS

Nasilenie objawów oceniano w kwestionariuszu IPSS (ang. *International Prostate Score System*), z całkowitą punktacją w zakresie od 0 do 35 (gdzie „0” oznacza „brak” a „35” oznacza „poważny”).

Jako klinicznie istotną poprawę przyjęto zmianę w kwestionariuszu IPSS:

- całkowitego wyniku o co najmniej 3 punkty;
- wyniku cząstkowego dla gromadzenia moczu w pęcherzu o co najmniej 3 punkty;
- wyniku dotyczącego jakości życia o co najmniej 0,5 punktów.

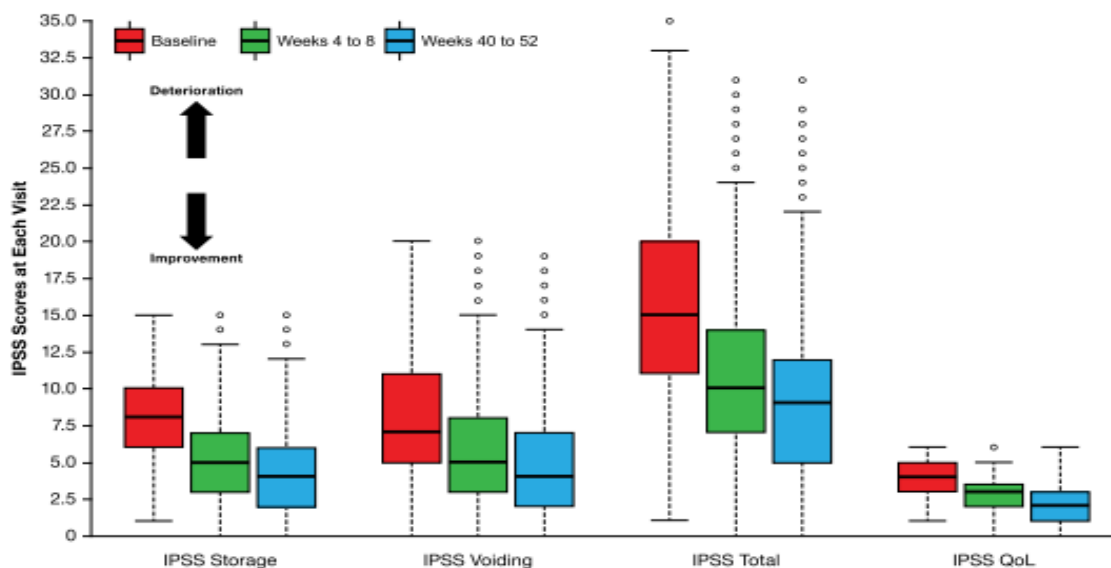
W trakcie badania obserwowano redukcję nasilenia objawów ocenianych w kwestionariuszu IPSS. Skorygowana średnia zmiana (95% CI) od wartości wyjściowej do 40. - 52. tygodnia leczenia wynosiła -5,40 w całkowitym wyniku w kwestionariuszu IPSS (p<0,05; zmiana istotna klinicznie), -2,19 w cząstkowym wyniku mikcji ocenianej w kwestionariuszu IPSS, -3,10 w cząstkowym wyniku dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianym w kwestionariuszu IPSS (p<0,05, zmiana istotna klinicznie) i -1,46 dla jakości życia (p<0,05; zmiana istotna klinicznie).

Tabela 54. Nasilenie objawów w kwestionariuszu IPSS od wartości wyjściowej do wartości raportowanej w okresie 40. – 52. tygodnia leczenia przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych [18]^.

Punkt końcowy	Zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 40. – 52. tygodniem leczenia
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, średnia [95% CI]	-5,40 [-8,77; -2,02] p<0,05
Cząstkowy wynik mikcji w kwestionariuszu IPSS, średnia [95% CI]	-2,19 [-4,40; 0,01] p>0,05
Cząstkowy wynik gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, średnia [95% CI]	-3,10 [-4,75; -1,46]

Punkt końcowy	Zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 40. – 52. tygodniem leczenia
	p<0,05
Jakość życia, średnia [95% CI]	-1,46 [-2,22; -0,69] p<0,05

^ wartości podane w referencji.



Wykres 14. Wyniki w kwestionariuszu IPSS podczas każdej wizyty. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartyłowy (ramka), rozstęp (wąsy, ang. whiskers) i wartości odstające (kółka, ang. circles). IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. International Prostate Score System); Storage – objawy związane z gromadzeniem moczu w pęcherzu; Voiding – mikcja; QoL - jakość życia.

Ponadto, na początku badania odpowiednio 29,1%, 17,0%, 5,5% i 54,0% pacjentów zgłosiło częstość oddawania moczu w ciągu dnia <8 razy, mniej niż dwa epizody nykturii na noc, brak epizodów parcia na mocz i brak epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego, podczas gdy pomiędzy 40. a 52. tygodniem odsetek ten wzrósł odpowiednio do 73,2%, 58,1%, 44,6% i 75,6%.

Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-q i w podskalach kwestionariusza OAB-q

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej w kwestionariuszu OAB-q oraz zmianę w podskali kwestionariusza dotyczącej niepokoju, radzenia sobie ze stresem, snu i interakcji społecznych z punktacją od 1 do 6, gdzie „1” oznacza „w ogóle” a „6” oznacza „bardzo dużo”. Wyniki kwestionariusza OAB-q zostały przekonwertowane do skali od 0 do 100.

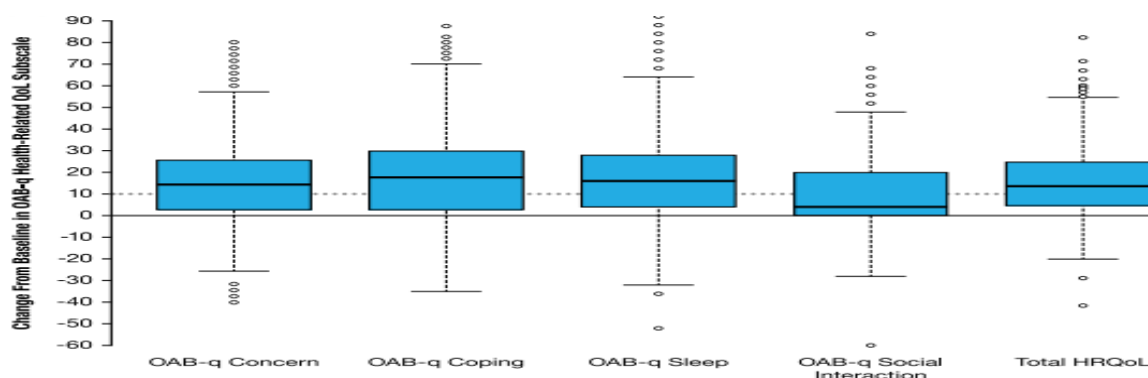
Zaobserwowano poprawę wyników w podskali niepokoju, radzenia sobie ze stresem i snu. Skorygowane zmiany względem wartości wyjściowych w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)

do 40. - 52. tygodnia leczenia wyniosły 15,02 dla niepokoju, 19,37 dla radzenia sobie ze stresem, 18,65 dla snu, 9,85 dla interakcji społecznych i 16,09 dla całkowitego wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu OAB-q. Klinicznie znaczącą poprawę (≥ 10 punktów) w tygodniach od 40. do 52. w całkowitym wyniku jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej w kwestionariuszu OAB-q oraz w wynikach podskali niepokoju, radzenia sobie ze stresem, snu i interakcji społecznych zaobserwowano odpowiednio u: 65,7%, 60,8%, 67,3%, 68,9% i 40,3% pacjentów.

Tabela 55. Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-q i w podskalach kwestionariusza OAB-q od wartości wyjściowej do wartości raportowanej w okresie 40. – 52. tygodnia leczenia przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych [18]^.

Punkt końcowy	Skorygowane zmiany względem wartości wyjściowych w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) do 40. – 52. tygodniem leczenia
Wynik w podskali niepokoju, średnia [95% CI]	15,02 [7,35; 22,69] p<0,05
Wynik w podskali radzenia sobie, średnia [95% CI]	19,37 [10,86; 27,89] p<0,05
Wynik w podskali snu, średnia [95% CI]	18,65 [7,44; 29,86] p<0,05
Wynik w podskali interakcji społecznych, średnia [95% CI]	9,85 [3,90; 15,81] p<0,05
Całkowity wynik jakości życia, średnia [95% CI]	16,09 [9,07; 23,11] p<0,05

^ wartości podane w referencji.



Wykres 15. Wyniki całkowite dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem i wyniki podskali dla niepokoju (ang. *OAB-q Concern*), dla radzenia sobie (ang. *OAB-q Coping*), dla snu (ang. *OAB-q Sleep*) i dla interakcji społecznych (ang. *OAB-q Social Interaction*) na koniec badania. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartylny (ramka), rozstęp (wąsy, ang. *whiskers*) i wartości odstające (kółka, ang. *circles*). HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*); OAB-q - Kwestionariusz Pęcherza Nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*).

Zmiana w wizualnej skali analogowej dotyczącej zadowolenia z leczenia (ang. *Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale, TS-VAS*)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w satysfakcji z leczenia w wizualnej skali analogowej (TS-VAS), oceniana w skali od 0 do 100 (gdzie „0” oznacza „całkowity brak zadowolenia” a „100” oznacza „największe możliwe zadowolenie”).

Zadowolenie z leczenia poprawiło się po 4. - 8. tygodniach leczenia i nadal poprawiało się w trakcie trwania badania. Skorygowana zmiana średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) od wartości wyjściowej wyniosła 12,85 od 4. do 8. tygodnia leczenia i 37,76 od 40. do 52. tygodnia leczenia.

Tabela 56. Zadowolenie z leczenia oceniane w wizualnej skali analogowej (TS-VAS) przy stosowaniu produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [18]^.

Punkt końcowy	Punkt początkowy, N=484	Od 4. do 8. tygodnia leczenia, N=415	Od 40. do 52. tygodnia leczenia, N=425
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	42,0 ± 28,0	64,9 ± 24,9	72,0 ± 24,0
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-	22,8 ± 34,9	30,5 ± 34,3

^ wartości podane w referencji.

Jakość życia oceniana w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life 5-Dimension-5-Level*)

Do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia użyto kwestionariusza EQ-5D-5L z komponentem wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) w skali od 0 do 100 (gdzie „0” oznacza „najgorsze zdrowie, jakie można sobie wyobrazić” a „100” oznacza „najlepsze zdrowie, jakie można sobie wyobrazić”).

Stan zdrowia oceniany w skali EQ-VAS uległ poprawie względem wartości wyjściowej i tendencja ta utrzymywała się do końca leczenia. Skorygowane zmiany względem wartości wyjściowych w średniej liczonej metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 4,96 w tygodniach od 4. do 8. i 7,24 w tygodniach od 40. do 52. Zaobserwowano poprawę wszystkich wymiarów skali EQ-5D-5L a odsetek pacjentów zgłaszających „brak problemów” wzrósł od wartości wyjściowej do 40. do 52. tygodnia leczenia.

Tabela 57. Stan zdrowia oceniany w wizualnej skali analogowej EQ-VAS przy stosowaniu produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [18]^.

Punkt końcowy	Punkt początkowy, N=483	Od 4. do 8. tygodnia leczenia, N=414	Od 40. do 52. tygodnia leczenia, N=422
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	66,3 ± 17,5	72,7 ± 15,6	75,9 ± 14,1

Punkt końcowy	Punkt początkowy, N=483	Od 4. do 8. tygodnia leczenia, N=414	Od 40. do 52. tygodnia leczenia, N=422
Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-	6,0 ± 17,4	9,5 ± 17,9

^ wartości podane w referencji.

Zmiana schematu leczenia

Zmiana schematu leczenia obejmowała przestrzeganie zaleceń (liczba tabletek produktu leczniczego przyjętych w ciągu ostatnich 5 dni), wytrwałość (odsetek pacjentów, którzy nie przegrali na stałe leczenia z przyczyn innych niż ukończenie badania) oraz przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny.

Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) była wysoka przez cały okres badania, 380 (77,1%) pacjentów kontynuowało leczenie do końca badania (od 40. do 52. tygodnia). Przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) dotyczących leczenia nie różniło się istotnie w trakcie badania. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej było niskie we wszystkich kategoriach; jeden pacjent miał dodatkową wizytę w szpitalu z powodu zaburzeń gromadzenia moczu w pęcherzu.

Zużycie wkładek pochłaniających mocz

Średnia (SD) liczba wkładek stosowanych podczas 7 dni poprzedzających każdą wizytę wynosiła 0,9 (3,5) na początku badania, 0,5 (2,8) w tygodniach od 19. do 39. i 0,5 (2,2) w tygodniach od 40. do 52.

Profil bezpieczeństwa

W sumie 195/575 pacjentów zgłosiło 383 zdarzenia niepożądane podczas badania, z czego 373 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznano za związane z przyjmowanym lekiem. Spośród nich 133 pacjentów doświadczyło 219 zdarzeń niepożądanych związanych z produktem leczniczym Vesomni®.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z produktem Vesomni® to suchość w jamie ustnej, zaparcia, niestrawność i niewyraźne widzenie. Ogółem odsetek pacjentów zgłaszających łagodne, umiarkowane i ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem wyniósł odpowiednio 16,0%, 5,9% i 1,2%. Łącznie u 25 pacjentów wystąpiły 34 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. U trzech pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (dyzuria, n=1; tachykardia, n=1; niewyraźne widzenie, n=1), które były możliwie lub prawdopodobnie związane z produktem leczniczym Vesomni®. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia nie wymagało leczenia korygującego i wszystkie objawy ustąpiły po odstawieniu leczenia. Spośród 100 pacjentów, którzy zgłosili zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do trwałego odstawienia

leczenia, u 82 (14,3%) wystąpiło 109 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z produktem Vesomni®.

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [18]-[19]^.

Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=575
Zdarzenia niepożądane, n (%)	195/575 (33,9%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	25/575 (4,3%)
Odsetek pacjentów zgłaszających brak skuteczności leczenia, n (%)	18/575 (3,1%)
Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia leczenia, n (%)	100/575 (17,4%)
Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem, n (%)	
Łagodne	92/575 (16,0%)
Umiarkowane	34/575 (5,9%)
Ciężkie	7/575 (1,2%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem, n (%)	
Suchość w jamie ustnej	41/575 (7,1%)
Zaparcia	27/575 (4,7%)
Niestrawność	13/575 (2,3%)
Niewyraźne widzenie	9/575 (1,6%)

^ wartości podane w referencji.

Zatrzymanie moczu zostało uznane za zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu i zostało zgłoszone u czterech pacjentów: dwa przypadki uznano za umiarkowane niecałkowite opróżnienie pęcherza moczowego, które nie skutkowało cewnikowaniem ani trwałym odstawieniem leczenia a pozostałe dwa przypadki zakończyły się cewnikowaniem i przerwaniem terapii. Jeden z nich został zgłoszony jako łagodne przewlekłe zatrzymanie moczu po 121 dniach przyjmowania przez pacjenta leczenia. Drugi przypadek cewnikowania zgłoszono jako umiarkowane zatrzymanie moczu po 29 dniach leczenia. Podczas badania zaraportowano cztery zgony, z których żaden nie był związany z przyjmowanym leczeniem; trzech pacjentów zmarło z nieznanych przyczyn lub niewydolności oddechowej, a jeden zmarł z nieznannej przyczyny 28 dni po zakończeniu leczenia.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU

UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA

Interwencję wnioskowaną stanowi stosowanie produktu leczniczego Solitombo® w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, składającej się z 6 mg solifenacyny bursztynianu i 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru, w celu leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

Jako odpowiednie komparatory dla porównania z produktem leczniczym Solitombo® wybrano politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z komparatorem.

Odnaleziono badanie randomizowane o akronimie NEPTUNE [1]-[10], które oceniało skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu do produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo. Zidentyfikowano także otwartą, przedłużoną fazę badania NEPTUNE – badanie o akronimie NEPTUNE II [11]-[17] oraz badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej – badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]. Do porównania pośredniego planowano włączyć badania randomizowane uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, które oceniały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo oraz badania, w których oceniano politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo. W związku z tym jako badanie reprezentujące interwencję wnioskowaną wybrano badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10], a jako wspólny komparator do porównania pośredniego wybrano monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg lub placebo.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań randomizowanych dla komparatorów, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, z uwzględnieniem monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg

jako wspólnego komparatora, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych zidentyfikowano badania:

- o akronimie VICTOR - Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21], w którym oceniano politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie tamsulosyny w dawce 0,4 mg i placebo;
- Elbadry i wsp. 2020 [103], w którym oceniano politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg;
- Yun i wsp. 2014 [104], w którym oceniano politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg.

Porównanie metod przeprowadzenia badań randomizowanych oraz ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 59. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg względem komparatora, w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych, spowodowane łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

	Badanie randomizowane dla interwencji wnioskowanej	Komparator – politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg		
	Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10]	Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]	Elbadry i wsp. 2020 [103]	Yun i wsp. 2014 [104]
Metody badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wielośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUF5 i <i>non-inferiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS).	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Badanie randomizowane, prospektywne, jednośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).	Badanie randomizowane, prospektywne, wielośrodkowe (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).
Populacja	Mężczyźni z umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię α -blokerem.	Mężczyźni z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną.	Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.	Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych z pęcherzem nadreaktywnym.
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 45 lat; - objawy zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji; - objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) zdiagnozowane w przeciągu 3 miesięcy; - całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS w wysokości ≥ 13; - szybkość przepływu moczu 4,0-12,0 ml/s; - objętość mikcji podczas swobodnego przepływu 120 ml; - 2 lub więcej epizody parcia na mocz w ciągu 24 godzin (stopień 3 lub 4); - 8 lub więcej mikcji w ciągu 24 godzin. 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 45 lat; - resztkowe objawy pęcherza nadreaktywnego udokumentowane w dzienniczku pęcherza moczowego (8 lub więcej mikcji i 1 lub więcej epizodów parcia na mocz w ciągu 24 godzin) po przyjęciu 0,4 mg tamsulosyny raz dziennie przez 4 lub więcej tygodni; - objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) zdiagnozowane w ciągu 3 lub więcej miesięcy; - całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS w wysokości ≥ 13 i ≥ 3 w skali PPBC; 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 45 lat; - leczeni z powodu drażniących objawów mikcji z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w poradni urologicznej. 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat; - wynik w kwestionariuszu IPSS ≥ 12 punktów; - odpowiedź na pytanie dotyczące parcia naglącego w kwestionariuszu IPSS z wynikiem ≥ 2 punkty oraz jakości życia w kwestionariuszu IPSS ≥ 3 punkty.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Badanie randomizowane dla interwencji wnioskowanej	Komparator – politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg		
	Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10]	Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]	Elbadry i wsp. 2020 [103]	Yun i wsp. 2014 [104]
		- objętość moczu pozostałego po mikcji 200 ml lub mniej; - szczytowe natężenie przepływu 5 ml na sekundę lub więcej przed randomizacją.		
Dawkowanie i schemat leczenia	<p><u>Grupa badana I:</u> produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> solifenacyna 5 mg + tamsulosyna 0,4 mg w postaci osobnych produktów.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> tamsulosyna 0,4 mg + placebo.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> solifenacyna 5 mg + kapsułka tamsulosyny 0,4 mg w postaci osobnych produktów.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> monoterapia kapsułką tamsulosyny 0,4 mg.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> solifenacyna 5 mg + tamsulosyna 0,4 mg w postaci osobnych produktów.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity wynik w międzynarodowym kwestionariuszu IPSS; - całkowity wynik parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu w TUF5; - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - dzienne zmiany mikcji; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana mikcji w ciągu 24 godzin; - zmiana całkowitego wyniku w międzynarodowym kwestionariuszu IPSS, PPBC, UPS; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - jakość życia; - zmiana wyniku w skali objawów pęcherza nadreaktywnego (OABS). 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana wyniku w kwestionariuszu IPSS; - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - jakość życia.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 12 tygodni.	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 2 tygodnie.	Okres leczenia: 12 tygodni.	Okres leczenia: 4 tygodnie.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Badanie randomizowane dla interwencji wnioskowanej	Komparator – politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg		
	Badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10]	Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]	Elbadry i wsp. 2020 [103]	Yun i wsp. 2014 [104]
Końcowa ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badaniem o akronimie NEPTUN	-	Potencjalnie możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego	Z uwagi odmiennie raportowane lub nieodpowiednio raportowane punkty końcowe przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe.	Z uwagi na zbyt krótki okres leczenia i obserwacji w porównaniu do badania o akronimie NEPTUNE, wynoszący 4 tygodnie, przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe [niewskazane].

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PPBC - postrzeganie stanu pęcherza przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); OABSS - wskaźnik objawów pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*); UPS - skala percepcji pilności (ang. *Urgency Perception Scale*).

Dokonano oceny wskazań do stosowania, populacji pacjentów, dawkowania oraz schematu leczenia, długości okresu leczenia oraz możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy badaniem o akronimie NEPTUNE, oceniającym skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a badaniami oceniającymi politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, będącą komparatorem.

Badania były zgodne pod względem wskazań do stosowania – badanie NEPTUNE [1]-[10] oraz badanie Elbadry i wsp. 2020 [103] uwzględniały pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W badaniach Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] i Yun i wsp. 2014 [104] uwzględniono mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych nadreaktywnością pęcherza. W badaniu Yun i wsp. 2014 [104] pacjentów podzielono na grupę, w której najbardziej dokuczliwe były objawy związane z zaburzonym gromadzeniem moczu w pęcherzu oraz na grupę, u których przeważały objawy mikcji, co jest zgodne ze wskazaniami do rejestracji produktu leczniczego Solitombo®. Z kolei w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] mężczyźni przed przystąpieniem do badania stosowali monoterapię tamsulosyną, która jest wskazana w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, co pozwala uznać populację w obu badaniach oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa komparatora za zbliżoną do populacji z badania o akronimie NEPTUNE. Podstawowym ograniczeniem, które spowodowało rezygnację z przeprowadzenia porównania pośredniego był fakt, że badaniu Yun i wsp. 2014 [104] oceniono zbyt krótki okres leczenia i obserwacji, wynoszący 4 tygodnie, co stanowi okres trzy razy krótszy niż w badaniu o akronimie NEPTUNE [1]-[10]. Z kolei w badaniu Elbadry i wsp. 2020 [103] uwzględniono nieodpowiednie punkty końcowe lub oceniono je w sposób niewłaściwy. Dodatkowo, nie odnaleziono charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania, co uniemożliwiało ocenę homogenności badań w tym zakresie.

Do porównania pośredniego wybrano badanie o akronimie NEPTUNE [1]-[10] i badanie Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]. Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane i wieloośrodkowe. Okres leczenia w obu badaniach był analogiczny i trwał 12 tygodni. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu:

- NEPTUNE [1]-[10] uczestniczyli mężczyźni w wieku ≥ 45 lat, z umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zdiagnozowanymi w przeciągu 3 miesięcy, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię α -blokerem. Pacjenci musieli posiadać objawy związane z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji, całkowity wynik ≥ 13 w ramach oceny IPSS, maksymalną szybkość przepływu moczu w zakresie 4,0 – 12,0 ml/s, objętość moczu podczas swobodnego przepływu w wysokości 120 ml, dwa lub więcej epizodów parcia na mocz o 3. Lub 4. Stopniu nasilenia w ciągu 24 godzin oraz osiem lub więcej mikcji w ciągu 24 godzin;

- Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] uczestniczyli mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego, udokumentowanymi w dzienniczku pęcherza moczowego z ośmioma lub więcej mikcjami w ciągu 24 godzin oraz jednym lub więcej epizodem parcia na mocz w ciągu 24 godzin po przyjęciu tamsulosyny w dawce 0,4 mg raz dziennie przez 4 lub więcej tygodni. Pacjenci musieli mieć zdiagnozowane objawy ze strony dolnych dróg moczowych na 3 lub więcej miesięcy przed przystąpieniem do badania, całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS ≥ 13 , wynik ≥ 3 w skali postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta, objętość moczu zalegającego po mikcji w wysokości do 200 ml i maksymalną szybkość przepływu moczu 5 ml na sekundę.

Tabela 60. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych zrekrutowanych do badań NEPTUNE [1]-[10] i Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21].

		Badanie randomizowane dla interwencji wnioskowanej	Komparator – politerapia solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg
		Badanie o akronimie NEPTUN [1]-[10]	Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]
Wiek, średnia (SD) [lata]		Grupa monoterapii TAM (N=326): 65,1 (8,0) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 65,3 (8,4) Łącznie (N=1 328): 65,4 (8,1)	Grupa SOL + TAM (N=202): 64,8 (9,06, zakres 45-90) Grupa TAM + PBO (N=195): 65,2 (10,2, zakres 45-90)
Wiek w kategoriach, n (%)	65 lat lub więcej	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 99 (49%) Grupa TAM + PBO (N=195): 105 (54%)
	75 lat lub więcej	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 33 (16%) Grupa TAM + PBO (N=195): 41 (21%)
Rasa, n (%)	Biała	Grupa monoterapii TAM (N=326): 325 (99,7%) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 334 (99,1%) Łącznie (N=1 328): 1317 (99,2%)	Grupa SOL + TAM (N=202): 169 (84%) Grupa TAM + PBO (N=195): 162 (83%)
	Czarna	Grupa monoterapii TAM (N=326): 1 (0,3%) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 1 (0,3%) Łącznie (N=1 328): 4 (0,3%)	Grupa SOL + TAM (N=202): 15 (7%) Grupa TAM + PBO (N=195): 15 (8%)
	Azjatycka	Grupa monoterapii TAM (N=326): 0 (0%) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 1 (0,3%) Łącznie (N=1 328): 4 (0,3%)	-
	Inna	Grupa monoterapii TAM (N=326): 0 (0%) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 1 (0,3%) Łącznie (N=1 328): 3 (0,9%)	Grupa SOL + TAM (N=202): 18 (9%) Grupa TAM + PBO (N=195): 18 (9%)
Nie Hiszpani i nie Latynosi		-	Grupa SOL + TAM (N=202): 190 (94%)

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pochodzenie etniczne, n (%)			Grupa TAM + PBO (N=195): 180 (92%)
	Hiszpanie i Latynosi		Grupa SOL + TAM (N=202): 12 (6%) Grupa TAM + PBO (N=195): 15 (8%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 84,5 (13,2) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 84,8 (13,7) Łącznie (N=1 328): 85,0 (13,6)		Grupa SOL + TAM (N=202): 90,8 (17,8, zakres 53-178) Grupa TAM + PBO (N=195): 89,5 (18,2, zakres 56-186)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 174,0 (6,8) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 173,8 (7,0) Łącznie (N=1 328): 173,9 (6,7)		-
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 27,9 (4,2) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 28,0 (4,0) Łącznie (N=1 328): 28,1 (4,1)		Grupa SOL + TAM (N=202): 29,0 (5,7, zakres 18-59) Grupa TAM + PBO (N=195): 28,8 (5,9, zakres 19-75)
Antygen specyficzny dla prostaty, średnia (SD) [ng/ml]	-		Grupa SOL + TAM (N=202): 2,3 (2,0) Grupa TAM + PBO (N=195): 2,5 (2,2)
Szacunkowa masa prostaty, średnia (SD) [g]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 38,4 (14,4) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 38,5 (14,1) Łącznie (N=1 328): 38,1 (14,0)		-
Objętość moczu zalegająca po mikcji, średnia (SD) [ml]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 35,0 (34,2) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 39,0 (36,9) Łącznie (N=1 328): 36,5 (34,5)		Grupa SOL + TAM (N=202): 51,5 (49,0) Grupa TAM + PBO (N=195): 60,6 (52,7)
Q_{max}, średnia (SD) [ml/s]	Grupa monoterapii TAM (N=326): 8,7 (1,9) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 8,9 (2,0) Łącznie (N=1 328): 8,9 (1,9)		-
Średnie zmienne raportowane w dzienniczku pacjenta (SD)	Mikcji w ciągu 24 godzin	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 11,0 (3,0) Grupa TAM + PBO (N=195): 10,8 (2,7)
	Nagłych epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 4,2 (3,1) Grupa TAM + PBO (N=195): 4,2 (3,2)
Średnia (SD) w raportowanych punktach końcowych	Wynik w skali PPBC	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 4,0 (0,6) Grupa TAM + PBO (N=195): 3,9 (0,5)
	Wynik w skali UPS	-	Grupa SOL + TAM (N=202): 2,2 (0,5) Grupa TAM + PBO (N=195): 2,1 (0,5)
	Całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS	Grupa monoterapii TAM (N=326): 18,7 (4,63) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 18,3 (4,31)	Grupa SOL + TAM (N=202): 16,9 (5,3) Grupa TAM + PBO (N=195): 16,9 (5,5)
	Wyniku w podskali mikcji w	Grupa monoterapii TAM (N=326): 9,8 (3,63)	Grupa SOL + TAM (N=202): 8,1 (4,3) Grupa TAM + PBO (N=195): 8,4 (4,4)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	kwestionariuszu IPSS	Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 9,7 (3,61)	
	Wyniku w podskali gromadzenia moczu w kwestionariuszu IPSS	Grupa monoterapii TAM (N=326): 8,9 (2,33) Grupa produktu złożonego SOL/TAM (N=337): 8,6 (2,39)	Grupa SOL + TAM (N=202): 8,9 (2,4) Grupa TAM + PBO (N=195): 8,5 (2,6)

TAM – tamsulosyna w dawce 0,4 mg; SOL – solifenacyna w dawce 6 mg w badaniu NEPTUNE i w dawce 5 mg w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013; PBO – placebo; Qmax – maksymalna szybkość przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*); PPBC – stan pęcherza moczowego postrzegany przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); UPS – skala percepcji pilności (ang. *Urgency Perception Scale*); IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Finalnie oceniono, że z uwagi na podobną metodykę, dość zbliżone kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę wyjściową i definicję części ocenianych punktów końcowych jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, z wykorzystaniem badania o akronimie NEPTUNE [1]-[10] i badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21], z zastosowaniem monoterapii tamsulosyną jako wspólnego komparatora.

Wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze liczne ograniczenia, opisane szczegółowo w rozdziale 12.

Wykresy przedstawiające wyniki porównań pośrednich przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 16.8.

7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA

Ocenę parametrów dotyczących skuteczności w badaniu o akronimie NEPTUNE [1]-[10] przeprowadzono w populacji pacjentów objętych pełną analizą danych (ang. *Full Analysis Set*, FAS), która obejmowała pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek badanego leku i dla których dostępny był całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS na początku badania i jeden wynik w kwestionariuszu IPSS po wartości wyjściowej lub więcej, podczas podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej lub wynik w skali TUFS na początku badania i jeden wynik TUFS po wartości wyjściowej lub więcej w czasie podwójnie zaślepionej fazy randomizowanej. Analiza wyników w populacji pacjentów zgodnie z protokołem badania (ang. *Per-Protocol Set*, PPS) obejmowała wszystkich pacjentów z FAS, którzy nie mieli poważnych naruszeń protokołu. Z kolei w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] podstawowa analiza skuteczności opierała się na populacji pacjentów objętych pełną analizą danych,

która obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów otrzymujących jedną lub więcej dawek badanego leku oraz posiadała dane z dzienniczka mikcji na początku badania i podczas jednej lub więcej wizyt po okresie wyjściowym.

Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy skutecznością produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, uwzględniając wspólny komparator w postaci monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg było możliwe dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, wyników cząstkowych kwestionariusza IPSS związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją, średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin i średniej liczby napadów parcia naglącego w ciągu 24 godzin.

Całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*)

Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS był pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu o akronimie NEPTUNE [1]-[10] i drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]. W badaniu NEPTUNE [1]-[10] całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS obliczano pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu leczenia a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] pacjenci wypełniali kwestionariusz podczas badania przesiewowego/wstępnego, w punkcie wyjściowym oraz w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia lub w momencie wczesnego odstawienia leku.

W przypadku całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w badaniu o akronimie NEPTUNE [1]-[10] odnotowano istotną statystycznie poprawę, wiążącą się z redukcją objawów ze strony dolnych dróg moczowych, od wartości początkowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] nie odnotowano istotnej różnicy w całkowitym wyniku w kwestionariuszu IPSS pomiędzy grupą otrzymującą politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg a grupą stosującą tamsulosynę w dawce 0,4 i placebo.

Tabela 61. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana I, Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-7,0 (SE=0,41; SD=7,23)	-6,2 (SE=0,42; SD=7,24)	-4,90	-5,38
Różnica, WMD [95% CI]	-0,8 [97,5% CI: -1,73; 0,11]^ SE=0,4694* p=0,001^		-0,48 [-1,55; 0,59]# SE=0,5459* p=0,377^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)	WMD=-0,32 [-1,73; 1,09] p>0,05			

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$)** różnicy w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS.

Wyniki cząstkowe kwestionariusza IPSS (ang. *International Prostate Score System*, IPSS)

Drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach były wyniki cząstkowe kwestionariusza IPSS dotyczące gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji.

W badaniu o akronimie NEPTUNE [1]-[10] istotną statystycznie poprawę w cząstkowym wyniku w kwestionariuszu IPSS dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z samą tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyniku cząstkowym w kwestionariuszu IPSS dotyczącym gromadzenia moczu pomiędzy grupą otrzymującą politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg a grupą stosującą tamsulosynę w dawce 0,4 mg i placebo.

Tabela 62. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana, Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Średnia zmiana wyniku cząstkowego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,5 (SE=0,20; SD=3,53)	-2,9 (SE=0,20; SD=3,45)	-2,33	-2,80
Różnica, WMD [95% CI]	-0,5 [-0,9; -0,1]^ SE=0,2041* p=0,009^		-0,47 [-0,99; 0,05]# SE=0,2653* p=0,074^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)	WMD=-0,03 [-0,69; 0,63] p>0,05			

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzystwa Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05)** różnicy w zakresie wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu.

W badaniu NEPTUNE [1]-[10] zaobserwowano tendencję do poprawy w cząstkowym wyniku mikcji ocenianym w kwestionariuszu IPSS dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącym mikcji pomiędzy grupą otrzymującą politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg a grupą stosującą tamsulosynę w dawce 0,4 mg i placebo.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 63. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana, Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Średnia zmiana wyniku cząstkowego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia \pm SE	-3,7 (SE=0,27; SD=4,76)	-3,3 (SE=0,28; SD=4,83)	-2,59	-2,54
Różnica, WMD [95% CI]	-0,3 [-0,9; 0,2]^ SE=0,2806* p>0,05*		0,05 [-0,64, 0,74]# SE=0,3520* p=0,886^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)	WMD=-0,35 [-1,23; 0,53] p>0,05			

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; ; # oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** różnic w zakresie zmian wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji.

Dzienne zmienne mikcji

Dzienne zmiany mikcji były pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] i drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NEPTUNE [1]-[10]. W obu badaniach oceniano średnią liczbę mikcji oraz średnią liczbę epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia.

W badaniu NEPTUNE [1]-[10] wykazano, że produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg wykazał lepszą skuteczność w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg w zmniejszeniu średniej liczbie mikcji w ciągu 24 godzin. W badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] pacjenci otrzymujący politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w

dawce 0,4 mg oraz pacjenci, którzy otrzymywali tamsulosynę w dawce 0,4 mg wykazywali statystycznie istotne zmniejszenie częstości mikcji od wartości początkowej do ostatniego dnia leczenia, ale różnica nie była istotna pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.

Tabela 64. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana, Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,3 (SE=0,16; SD=2,82)	-1,7 (SE=0,16; SD=2,76)	-0,67	-1,05
Różnica, WMD [95% CI]	-0,6 [-1,0; -0,3]^ SE=0,1786* p<0,0001^		-0,38 [-0,88; 0,12]# SE=0,2551* p=0,135^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)	WMD=-0,22 [-0,83; 0,39] p>0,05			

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie** średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin.

W badaniu NEPTUNE [1]-[10] wykazano, że produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg wykazał podobną skuteczność w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg w zmniejszeniu średniej liczbie napadów parcia naglącego w ciągu 24 godzin. W badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] pacjenci otrzymujący politerapię solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg wykazali istotną statystycznie większą redukcję średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Tabela 65. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin [1], [9], [20]-[21]^.

Parametr	Grupa badana I, Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=311	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=185
		Grupa kontrolna Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=297	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=186	
Średnia liczba epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SE	-2,6 (SE=0,24; SD=4,32)	-2,5 (SE=0,25; SD=4,31)	-1,10	-2,18
Różnica, WMD [95% CI]	-0,1 [-0,6; 0,4]^ SE=0,2551* p>0,05*		-1,08 [-1,69; -0,46]# SE=0,3138* p≤0,001^	
Wynik porównania pośredniego WMD [95% CI]* (model <i>fixed</i>)	WMD=0,98 [0,19; 1,77] p<0,05			

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; # oryginalnie w referencji przedstawiono prawdopodobnie zmianę wysokości redukcji ocenianego parametru pomiędzy grupą badaną a kontrolną lub różnicę pomiędzy grupą kontrolną a badaną, a nie badaną a kontrolną – w związku z czym na potrzeby porównania pośredniego odpowiednio skorygowano znaki przy obliczonej różnicy i 95% CI.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większą** średnią liczbą epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin. Różnica ta mogła wynikać z potencjalnych różnic w definiowaniu nasilenia tego punktu końcowego (por. Dyskusja, rozdz. 11).

W zakresie oceny skuteczności, z porównania wykluczono:

- wynik w Całkowitym Wskaźniku Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*, TUFS) i jakości życia, ponieważ te punkty końcowe raportowano wyłącznie w badaniu NEPTUNE [1]-[10];
- zmianę w wynikach postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*, PPBC) oraz zmiany w skali percepcji pilności oddawania moczu (ang. *Urgency Perception Scale*, UPS), ponieważ te punkty końcowe raportowano wyłącznie w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21].

7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ (PRODUKT LECZNICZY SOLITOMBO®) W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH OBJAWÓW, ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO KOMPARATORA

W badaniu NEPTUNE [1]-[10] w ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek leku w podwójnie zaślepionej fazie badania i zgłosili wszelkie dane po pierwszej dawce. Natomiast w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] populacja objęta analizą bezpieczeństwa obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów otrzymujących jedną lub więcej dawek leku.

Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy profilem bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, uwzględniając wspólny komparator w postaci monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg było możliwe dla odsetka pacjentów doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, suchości w jamie ustnej, zaparc i zatrzymania moczu.

Tabela 66. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [1], [20]-[21]^.

Punkt końcowy, utrata pacjentów z leczenia:	Grupa badana, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=202	Wynik porównania pośredniego RR [95% CI]* (model fixed)
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=195		
Dowolne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	99/337 (29,4%)	74/326 (22,7%)	77/195 (39%)	91/202 (45%)	RR=1,13 [0,80; 1,61] p>0,05
		RR*=1,29 [1,00; 1,68] p>0,05*		RR*=1,14 [0,91; 1,44] p>0,05*	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	57/337 (16,9%)	27/326 (8,3%)	38/195 (19%)	37/202 (18%)	RR=2,17 [1,20; 2,93] p<0,05 NNH=11 [8; 36]
		RR*=2,04 [1,33; 3,14] p<0,05* NNH=11 [7; 27]		RR*=0,94 [0,63; 1,41] p>0,05*	
Suchość w jamie ustnej, n (%)	27/337 (8,0%)	1/326 (0,3%)	5/195 (3%)	15/202 (7%)	RR=9,02 [0,98; 83,38] p>0,05
		RR*=26,12 [4,55; 151,42] p<0,05* NNH=12		RR*=2,90 [1,12; 7,56] p<0,05* NNH=20	

Punkt końcowy, utrata pacjentów z leczenia:	Grupa badana, Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=337	Wspólny komparator		Grupa badana, terapia skojarzona solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=202	Wynik porównania pośredniego RR [95% CI]* (model fixed)
		Grupa kontrolna, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	Grupa kontrolna, tamsulosyna + placebo, N=195		
		[8; 19]		[10; 164]	
Zaparcia, n (%)	9/337 (2,7%)	1/326 (0,3%)	4/195 (2%)	4/202 (2%)	RR=9,02 [0,76; 107,20] p>0,05
	RR*=8,71 [1,44; 53,02] p<0,05* NNH=42 [21; 153]		RR=0,97 [0,27; 3,48] p>0,05*		
Zatrzymanie moczu, n (%)	2/337 (0,6%)	1/326 (0,3%)	0/195 (0%)	7/202 (3%)	RR=0,13 [0,00; 5,56] p>0,05
	RR*=1,93 [0,25; 14,73] p>0,05*		PetoOR=7,36 [1,65; 32,75] p<0,05* NNH=28 [14; 66]		

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z **istotnym statystycznie (p<0,05) większym** ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz z **brakiem istotnej statystycznie różnicy (p>0,03) w zakresie wystąpienia** zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej, zaparcia, zatrzymania moczu.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, z porównania wykluczono:

- odsetek pacjentów doświadczających ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym zatrzymanie moczu i migotanie przedsionków) oraz kilka najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (w tym dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu wymagającego cewnikowania, zmęczenia i wstecznego wytrysku), ponieważ te punkty końcowe raportowano wyłącznie w badaniu NEPTUNE [1]-[10];
- odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, ponieważ w badaniu NEPTUNE [1]-[10] raportowali przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia i związanych z przyjmowanym leczeniem a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] jedynie z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy, ponieważ ten punkt końcowy raportowano wyłącznie w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21].

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI SOLIFENACYNY I TAMSULOSYNY – WYNIKI BADANIA O AKRONIMIE SATURN

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie randomizowane o akronimie SATURN (NCT00510406) [22]-[31], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo.

W badaniu o akronimie SATURN [22]-[31] nie oceniano wnioskowanej interwencji w postaci produktu złożonego ani politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Pomimo tego, przedstawiono wyniki tego badania, z uwagi na fakt, że w jednym z ramion badania stosowano dawki identyczne jak w produkcie leczniczym Solitombo® ale w terapii skojarzonej a nie w produkcie złożonym. Co więcej, celem badania o akronimie SATURN było ustalenie najbardziej przydatnej dawki bursztynianu solifenacyny i chlorowodorku tamsulosyny w terapii skojarzonej do dalszej oceny w badaniu fazy III (NEPTUNE) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Zatem stanowiło ono podstawę doboru dawek obu leków w kluczowym badaniu NEPTUNE, stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej.

Charakterystyka oraz szczegółowe wyniki z ww. badania znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 16.4), natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione poniżej.

Tabela 67. Charakterystyka badania klinicznego wykluczonego z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa solifenacyny i tamsulosyny w populacji pacjentów cierpiących objawy ze strony dolnych dróg moczowych.

	Projekt badania	Schemat leczenia	Wyniki
<p>Badanie o akronimie SATURN [22]-[31]</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Badanie SATURN [22]-[31] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak ocenianej interwencji lub komparatora w ramionach badania. Ale z uwagi na fakt, że w badaniu oceniano takie same dawki solifenacyny i tamsulosyny jak w przypadku interwencji wnioskowanej, ale nie w produkcie złożonym a w terapii skojarzonej, postanowiono przedstawić jego wyniki. Ponadto, celem badania o akronimie SATURN było ustalenie najbardziej przydatnej dawki bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny w terapii skojarzonej do dalszej oceny w badaniu fazy 3 (NEPTUNE) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Zatem stanowiło ono podstawę doboru dawek obu leków w kluczowym badaniu NEPTUN, stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej.</p>	<p><u>Populacja pacjentów:</u> Pacjenci, u których rozpoznano objawy ze strony dolnych dróg moczowych związane z zaburzeniami gromadzenia moczu i mikcji.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> terapia skojarzona solifenacyny w dawce 3 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=180.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> terapia skojarzona solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=180.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> terapia skojarzona solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=176.</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=179.</p> <p><u>Grupa badana V:</u> monoterapia solifenacyną w dawce 3 mg, N=43.</p> <p><u>Grupa badana VI:</u> monoterapia solifenacyną w dawce 6 mg, N=43.</p> <p><u>Grupa badana VII:</u> monoterapia solifenacyną w dawce 9 mg, N=44.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=92.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS było niewielkie we wszystkich grupach terapeutycznych i podobne do placebo, bez istotnej różnicy między grupami, w których podawano połączenie solifenacyny i tamsulosyny a monoterapią tamsulosyną. Parametryczne modelowanie statystyczne nie wykazało dodatkowych korzyści płynących ze zwiększania dawek solifenacyny w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w całej badanej populacji (nachylenie dawka-odpowiedź: 0,09; p=0,1123); - zaobserwowano poprawę liczbową w zmiennych mikcji w przypadku stosowania solifenacyny w dawce 6 mg w monoterapii w porównaniu z placebo oraz w przypadku połączenia solifenacyny w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo i z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg; - zwiększenie objętości oddawanego moczu na jedną mikcję od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia było istotnie większe w grupie przyjmującej terapię skojarzoną solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg (nachylenie dawka-odpowiedź: 0,07, p=0,0008); - dodanie solifenacyny do tamsulosyny nie spowodowało dodatkowej poprawy wskaźnika jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS (IPSS-QoL) ani w skali postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta (PPBC). Jednak subanaliza post hoc wykazała dodatkową poprawę w przypadku leczenia za pomocą terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w zmiennych związanych z jakością życia u mężczyzn w podgrupie z objawami zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu; - analizę podgrup post hoc oparto na wyjściowym zakresie objawów u pacjentów otrzymujących tamsulosynę w monoterapii lub w skojarzeniu z solifenacyną. Pacjenci z niewielkimi zaburzeniami gromadzenia moczu w pęcherzu (mniej niż jeden epizod parcia w ciągu 24 godzin lub mniej niż osiem mikcji na 24 godziny) odnieśli niewielką lub żadną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną, ale pacjenci z podgrupy wykazującej dwa lub więcej epizodów parcia na mocz w ciągu 24 godzin wykazali wyraźną poprawę podczas stosowania terapii skojarzonej solifenacyny i tamsulosyny. Nastąpiła znacząca poprawa w zakresie wyników cząstkowych dotyczących gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, liczbie epizodów parcia naglącego (3. lub 4. stopnia), częstotliwości mikcji, objętości mikcji i wyniku w skali TUFS. W porównaniu z monoterapią tamsulosyną, leczenie skojarzone wiązało się z poprawą całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, co oznacza redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ale nie było poprawy dla wyniku cząstkowego związanego z mikcją.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Projekt badania	Schemat leczenia	Wyniki
			<p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>- terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Występujące zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa każdego leku. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach leczenia były suchość w jamie ustnej i zaparcia. Suchość w jamie ustnej związaną z leczeniem zgłoszono łącznie u 47 (8,8%) pacjentów w grupach leczonych terapią skojarzoną, w porównaniu z 4 (2,3%) pacjentami otrzymującymi monoterapię tamsulosyną i 8 (6,2%) pacjentami leczonymi monoterapię solifenacyną.</p>

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); IPSS-QoL - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego – Jakość życia (ang. *International Prostate Symptom Score – Quality of Life Index*); PPBC – postrzeganie stanu pęcherza przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); TUFS – Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*).

Podsumowując, w badaniu o akronimie SATURN [22]-[31] oceniono połączenie leku antymuskarynowego (solifenacyny) z α -blokerem (tamsulosyną) w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w leczeniu mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. Terapia skojarzona wiązała się ze znaczną poprawą w częstości oddawania moczu i objętości mikcji w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w całej badanej populacji. Zmniejszenie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, oznaczające redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, było niewielkie we wszystkich grupach i podobne do placebo, bez istotnej różnicy między grupami skojarzonymi a samą tamsulosyną. W każdej z grup terapeutycznych zaobserwowano poprawę w zmiennych dotyczących oddawania moczu (mikcji) w przypadku stosowania solifenacyny w monoterapii w porównaniu z placebo oraz w przypadku połączenia solifenacyny z tamsulosyną w porównaniu z placebo i monoterapią tamsulosyną. Zmniejszenie pilności i częstości oddawania moczu ocenianych w skali TUF5 od wartości początkowej do wartości zmierzonej w ostatnim dniu leczenia oraz zwiększenie objętości oddawanego moczu na jedną mikcję były istotnie większe wraz ze wzrostem dawki solifenacyny i tamsulosyny w porównaniu z monoterapią tamsulosyną (odpowiednio nachylenie dawka-odpowiedź: 0,07, $p=0,0008$; 0,15, $p=0,044$ i 2,84, $p<0,0001$).

W całej badanej populacji dodanie solifenacyny do tamsulosyny nie spowodowało dodatkowej poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS (IPSS-QoL) ani postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta (PPBC). Jednak subanaliza *post-hoc* wykazała dodatkową poprawę w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w zmiennych jakości życia u mężczyzn, którzy wykazywali objawy zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu. Terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a zdarzenia niepożądane zgodne z profilami bezpieczeństwa obu związków.

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu złożonego: solifenacyna + tamsulosyna w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency; EMA*);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Charakterystyka ww. opracowań oraz wyniki i wnioski zostały szczegółowo opisane w rozdz. 16.7. w Aneksie.

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ Z TAMSULOSYNĄ

Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo® [35]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Przeciwwskazania

Produkt Solitombo® przeciwwskazany jest:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów poddawanych hemodializie;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450(CYP) 3A4, np. ketokonazolem;
- u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądka lub jelit (w tym z toksycznym rozszerzeniem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, oraz pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia tych chorób;
- u pacjentów z hipotonią ortostatyczną w wywiadzie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo®:

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

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [36]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 23 marca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 56 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania solifenacyny w połączeniu z tamsulosyną, w tym 1 raport dotyczący ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych, raportowanych u mężczyzn. Najwięcej raportów odnotowano w grupie wiekowej 71 i więcej lat (39,3%), 61-60 lat (37,5%) i 51-60 lat (16,1%).

Podsumowując, najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem solifenacyny w połączeniu z tamsulosyną, zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, dotyczyły zaburzeń układu pokarmowego (22), skóry i tkanki podskórnej (14), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (12) i zaburzeń układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej (12).

10. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

10.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Li i wsp. 2015 [38], Gong i wsp. 2015 [39], Song i wsp. 2020 [41];
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Dimitropoulos i wsp. 2015 [37], Pang i wsp. 2021 [40], [42]-[43].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 16.12, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 16.6.

10.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach, które dotyczyły stosowania solifenacyny i tamsulosyny u pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych.

Wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą Li i wsp. 2015 [38] wykazały, że produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg znacząco łagodził objawy związane z gromadzeniem i oddawaniem moczu w porównaniu z placebo, a także objawy związane z gromadzeniem moczu w porównaniu z monoterapią tamsulosyną u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. Odnotowano istotną redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ocenianych w kwestionariuszu IPSS, zmniejszenie liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin oraz wzrost objętości pozostałego moczu po mikcji po zastosowaniu terapii skojarzonej zawierającej solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo oraz brak istotnej poprawy w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Wykazano istotną poprawę wyniku w skali TUFS, co wiąże się ze zmniejszeniem pilności i częstości oddawania moczu, zmniejszenie liczby mikcji i zwiększenie objętości moczu wydalanego podczas mikcji od początku do końca leczenia po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z placebo oraz z monoterapią tamsulosyną. Solifenacyna w dawce 6 mg w skojarzeniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg nie poprawiły istotnie maksymalnej szybkości przepływu moczu, nie zwiększały istotnie ryzyka zatrzymania moczu ani ostrego zatrzymania moczu w porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub placebo. Produkt skojarzony był dobrze tolerowany, ryzyko zatrzymania moczu związane z terapią skojarzoną było minimalne.

Celem przeglądu Gong i wsp. 2015 [39] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego solifenacyną i tamsulosyną w porównaniu do monoterapii tamsulosyną u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. Meta-analiza wykazała znaczące korzyści terapii skojarzonej tamsulosyną i solifenacyną w zakresie gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianego w kwestionariuszu IPSS, jakości życia, mikcji i epizodów parć naglących w ciągu 24 godzin w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Nie zaobserwowano różnic dotyczących redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych i zmiennych mikcji, ocenianych w kwestionariuszu IPSS oraz różnic w maksymalnej szybkości przepływu moczu pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Ponadto, mimo że zaobserwowano statystycznie istotny wzrost ilości moczu pozostałego po mikcji w grupie przyjmującej terapię skojarzoną, bezwzględna wielkość zmiany była niewielka, nieistotna klinicznie. Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach otrzymujących terapię skojarzoną i monoterapię.

Wyniki meta-analzy Song i wsp. 2020 [41] wskazują, że leczenie terapią skojarzoną solifenacyny i tamsulosyny wiązało się z większym zmniejszeniem całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, co oznacza redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, zwiększeniem maksymalnej szybkości przepływu moczu, zmniejszeniem wskaźnika objawów pęcherza nadreaktywnego i poprawą jakości życia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią skojarzoną a monoterapią tamsulosyną w zakresie zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu i mikcją ocenianych w kwestionariuszu IPSS, objętością moczu pozostałą po mikcji, częstości występowania epizodów parć naglących i mikcji w ciągu 24 godzin. Wykazano, że leczenie skojarzone może zwiększać poziom antygeny specyficznego dla prostaty u pacjentów w porównaniu do leczenia monoterapią tamsulosyny, co może zwiększać ryzyko rozwoju raka prostaty. Ponadto analiza podgrup wykazała, że pacjenci w okresie obserwacji krótszej lub równej niż 3 miesiące odnotowali zmniejszenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych i pęcherza nadreaktywnego, częstości epizodów parcia naglącego, jakości życia a także ilości antygenów specyficznych dla prostaty. Z kolei pacjenci w grupie poddanej obserwacji >3 miesiące wykazywali zwiększoną maksymalną szybkość przepływu moczu i obniżoną objętość moczu zalegającego po mikcji.

W przeglądzie bez meta-analzy Dimitropoulos i wsp. 2015 [37] dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania solifenacyny i tamsulosyny w produkcie złożonym w kontrolowaniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Dane uzyskane z analizy kilku włączonych badań wykazały, że leczenie produktem złożonym bądź skojarzonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg skutkuje znacznym złagodzeniem objawów zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu i poprawą ogólnej jakości życia u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, w porównaniu do monoterapii tamsulosyną. Produkt złożony był dobrze tolerowany bez istotnego zwiększenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu, pomimo wzrostu objętości moczu zalegającego po mikcji.

Pang i wsp. 2021 [40] wykazali, że terapia skojarzona z lekami przeciwcholinergicznymi i α -blokerami była związana z niewielkim lub niepewnym wpływem na nasilenie objawów urologicznych w porównaniu z placebo czy monoterapią α -blokerami lub lekami antycholinergicznymi. Terapia skojarzona może skutkować poprawą jakości życia w porównaniu z monoterapią antycholinergiczną i prawdopodobnie zwiększa częstość działań niepożądanych o 61 dodatkowych działań niepożądanych na 1000 pacjentów w porównaniu z placebo, ale nie w porównaniu z monoterapią α -blokerami lub lekami antycholinergicznymi.

W ostatnim ze zidentyfikowanych przeglądów [42]-[43] wykazano, że leczenie solifenacyną w połączeniu z tamsulosyną wpływało na złagodzenie objawy ze strony dolnych dróg moczowych, przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego bardziej niż placebo. Jednak solifenacyna w połączeniu z tamsulosyną nie przyniosła dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Dowody sugerują, że działania niepożądane w przypadku połączenia solifenacyny z tamsulosyną mogą być większe niż w przypadku monoterapii tamsulosyną.

Podsumowując, wyniki badań (opracowań) wtórnych przemawiają za tym że terapia skojarzona tamsulosyną i solifenacyną jest bardziej skuteczna w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ale może wiązać się z większym nasileniem działań niepożądanych niż w przypadku monoterapii tamsulosyną.

11. DYSKUSJA

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań w miarę czasu jej trwania. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych bezpośrednio nie zagrażają życiu, ale mogą znacznie wpływać na jakość życia i doprowadzić do uciążliwych i groźnych powikłań. Choroba obniża samoocenę pacjenta, natomiast objawy ze strony dolnych dróg moczowych wpływają negatywnie na sen, utrudniają funkcjonowanie w życiu społecznym, obciążają psychiczne, doprowadzają do problemów w życiu seksualnym, zwiększają strach przed operacją lub rakiem gruczołu krokowego [62].

Głównym celem leczenia powinno być szybkie, skuteczne i długotrwałe zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, przeciwdziałanie powstaniu przeszkody w odpływie moczu, zapobieganie wystąpieniu ostrego zatrzymania moczu, postępowi choroby i powikłaniom, odroczenie konieczności leczenia chirurgicznego oraz poprawa jakości życia [79]. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych obejmują wprowadzenie zmian w dotychczasowym stylu życia oraz leczenie farmakologiczne. Do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się około 80% pacjentów z umiarkowanymi lub nasilonymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie zabiegowe. Możliwości leczenia farmakologicznego obejmują α -blokery, leki antymuskarynowe i inhibitory 5 α -reduktazy, które można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu [80]. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*, EAU) sugerują leczenie za pomocą leków antymuskarynowych jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych a ponadto zalecają terapię skojarzoną α -blokerem i leków antymuskarynowych u pacjentów z objawami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jeśli złagodzenie objawów było niewystarczające przy monoterapii którymkolwiek z leków [75]. Terapie skojarzone można podawać w formie dwóch tabletek przyjmowanych na raz lub jako produkt złożony o ustalonej dawce (ang. *Fixed-Dose Combination*, FDC) w pojedynczej tabletkie.

Ważnymi aspektami wpływającymi na efekty leczenia są parametry: *adherence*, *compliance* i *persistence* – przestrzeganie zaleceń, stosowanie się do zaleceń lub podporządkowanie się zaleceniom oraz wytrwałość w leczeniu. Wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) stanowi wyzwanie w przypadku wielu chorób przewlekłych i wydaje się być szczególnym problemem w przypadku leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego oraz objawów ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszących łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego. Co istotne, wytrwałość w leczeniu ma tendencję do znacznego zmniejszania się w ciągu pierwszego roku po rozpoczęciu leczenia. Badania wykazują, że większość pacjentów otrzymujących lek antymuskarynowy przerywa leczenie w ciągu 1 roku, a mediana czasu do odstawienia wynosi zazwyczaj <5 miesięcy [252]. Yeaw i wsp. w 2009 roku zmierzili

wytrwałość leczenia w sześciu stanach przewlekłych. Po roku najwyższe prawdopodobieństwo wynosiło 54% u pacjentów przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące, a najniższy odsetek pacjentów (18%) nadal przyjmujących leczenie wystąpił wśród pacjentów stosujących leki antymuskarynowe w celu leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego [90]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, wśród pacjentów w wieku ≥ 40 lat z objawami pęcherza nadreaktywnego otrzymujących leczenie antymuskarynowe, roczne wytrwanie w leczeniu wahało się między 14% a 35% [75]. Wytrwałość na terapii przy stosowaniu α -blokerów wydaje się być lepsza, przy czym i tak mniej niż 50% pacjentów utrzymuje się na terapii przez 1 rok [79]. Słaba wytrwałość może wiązać się z gorszymi wynikami przyjmowanego leczenia, pogorszeniem objawów oraz doprowadzeniem do rozwoju ciężkich powikłań, takich jak ostre zatrzymanie moczu. Mimo tego, że dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że zalecanie leczenia solifenacyną i tamsulosyną w politerapii wiąże się z poprawą stanu zdrowia i złagodzeniem objawów, wciąż zgłasza się niską wytrwałość w leczeniu i nieodpowiednie przestrzeganie zaleceń lekarza w zakresie odstępu czasu pomiędzy kolejną dawką i samej dawki [82]. Strategie poprawy wytrwałości u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych są ważnym obszarem badań a **leczenie produktem złożonym o stałej dawce może stanowić jeden ze sposobów poprawy wytrwałości w terapii. Z uwagi na fakt, że pacjenci z chorobami przewlekłymi częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w porównaniu z częstszymi dawkami, przyjmowanie leków złożonych o ustalonej dawce, które zmniejszą częstotliwość dawkowania może stanowić znaczne ułatwienie i przełożyć się na dodatkowe korzyści kliniczne** [34].

Aktualnie w Polsce pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, **wymagający stosowania terapii skojarzonej dwoma lekami, nie mają refundowanego dostępu do produktów złożonych, zawierających dwie substancje czynne, co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych.**

Celem niniejszej analizy klinicznej była zatem ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa złożonego produktu leczniczego Solitombo® (zawierającego solifenacyny bursztynian w dawce 6 mg i tamsulosyny chlorowodorek w dawce 0,4 mg) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.

W ramach przeszukiwania baz danych identyfikowano wszystkie badania bezpośrednio dedykowane zastosowaniu wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Dodatkowo przeprowadzono odrębne przeszukiwanie, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych jak, i opracowań wtórnych, uwzględniających porównanie dowolnego produktu złożonego z politerapią (tj. stosowaniem tych

samych substancji czynnych ale w postaci dwóch odrębnych preparatów), w ogólnej populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w zakresie punktów końcowych związanych z przestrzeganiem zaleceń i wytrwałości w terapii.

Omówienie aspektów związanych z przestrzeganiem zaleceń dla produktów złożonych w porównaniu z terapią skojarzoną (politerapią)

Zidentyfikowano trzy badania retrospektywne [32], [33], [34], oceniające parametry obrazujące stopień przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich. Wszystkie opisane badania retrospektywne uzyskały wysoką ocenę w skali NOS.

W badaniu Drake i wsp. 2017 [32] wykazano, że wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) oraz odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu po 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia był wyższy w przypadku leczenia produktem złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) było podobne w obu grupach terapeutycznych. Przyczyny lepszej wytrwałości w leczeniu z wykorzystaniem produktu złożonego zaobserwowane w badaniu są wieloczynnikowe; można je w pewnym stopniu przypisać wygodzie przyjmowania pojedynczej tabletki w porównaniu z jednoczesnym przyjmowaniem dwóch tabletek. Rzeczywiście, pacjenci z dużej, retrospektywnej analizy kohortowej otrzymujący leczenie przeciw nadciśnieniu w produkcie złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną zgłaszali zwiększoną wytrwałość w leczeniu i lepsze przestrzeganie zaleceń [83]. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego nie było bezpośrednio porównywane z równoczesnym leczeniem skojarzonym we wnioskowanym wskazaniu, badania dotyczące innych wskazań wykazały lepszą skuteczność i tolerancję produktu złożonego w porównaniu z terapiami skojarzonymi [84], [85]. Znajduje to potwierdzenie w przeglądzie systematycznym Baumgartner i wsp. 2020, którego wyniki wykazały, że istnieje związek między przyjmowaniem tabletek złożonych o ustalonej dawce a przestrzeganiem zaleceń lekarskich w takich stanach medycznych, jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia i HIV. Znajduje to odzwierciedlenie w fakcie, że w 56 z 67 włączonych badań (84%) przestrzeganie przez pacjentów terapii złożonej o ustalonej dawce było znacznie lepsze w porównaniu z terapią skojarzoną z tabletkami bez określonej dawki. W przeglądzie oceniano również pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Wyniki wykazały, że stopień przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) był podobny w obu grupach pacjentów; 80,0% pacjentów leczonych produktem złożonym przestrzegało zaleceń, podczas gdy wśród pacjentów leczonych jednocześnie α -blokerem i lekami przeciwmuskarynowymi przestrzegało zaleceń odpowiednio 85,8% i 75,2%. Ponadto w przeglądzie Cambio i wsp. 2017 wykazano, że na przestrzeganie zaleceń lekarskich największy wpływ ma postrzeganie przez pacjenta dyskomfortu i niedogodności związanej z przyjmowanym lekiem [97].

W badaniu Landeira i wsp. 2020 [33] stwierdzono, że w grupie pacjentów przyjmujących produkt złożony zaobserwowano: dłuższą medianę czasu do przerwania leczenia w porównaniu z grupą

przyjmującą terapię skojarzoną i wyższy odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu (ang. *persistence*) przez 12 miesięcy. Średnia stałego wskaźnika posiadania leku, na podstawie którego oceniano przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) była wyższa w grupie stosującej produkt złożony w porównaniu z grupą otrzymującą terapię skojarzoną. Z uwagi na fakt, że badanie to opierało się na informacjach z bazy danych dotyczących realizowanych recept, należy zauważyć, że w kohorcie przyjmującej produkt złożony oba leki były przepisywane na receptę jako pojedyncza tabletka na 30 dni i w związku z tym przez pierwsze 30 dni nie można było odnotować żadnego odstawienia. Wręcz przeciwnie, większości pacjentów (>90%) w kohorcie terapii skojarzonej przepisano pierwszy z dwóch leków przed datą zaindeksowania (tj. pierwszego przepisania leku), a lek ten mógł zostać odstawiony w dowolnym momencie w ciągu pierwszych 30 dni po dacie pierwszej preskrypcji. Krótki okres karencji stosowany przy odstawianiu i stosowanie dwóch tabletek w terapii skojarzonej w porównaniu z pojedynczą tabletką w produkcie złożonym również mogły przyczynić się do zaobserwowanych różnic między kohortami.

W badaniu Eisen i wsp. 2020 [34] raportowano niewielkie różnice w rzeczywistej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi, niezależnie od długości zastosowanego okresu przerwy, jednak w różnych punktach czasowych występowały statystycznie istotne różnice na korzyść terapii produktem złożonym w porównaniu do terapii skojarzonej. Większość pacjentów, którzy przerwali leczenie w obu ramionach terapii, miała potwierdzoną datę zakończenia terapii, a tylko nieliczni wznowili terapię lub przeszli na inny lek, co sugeruje, że przerwanie leczenia było trwałe. Ten niski wskaźnik wytrwałości w leczeniu jest zgodny z wynikami wcześniejszych badań [79]. Ogólnie rzecz biorąc, wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) w obu grupach były niskie, ale znacznie wyższy odsetek pacjentów otrzymujących terapię produktem złożonym przestrzegał zaleceń w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną. Odzwierciedla to wyniki wcześniejszych badań, które wykazały, że przestrzeganie zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) jest lepsze w przypadku przyjmowania jednej tabletki dziennie w porównaniu z dwoma tabletkami dziennie [87]-[89]. Systematyczny przegląd literatury dotyczącej wielu obszarów terapeutycznych wykazał, że przepisana liczba dawek dziennie jest odwrotnie proporcjonalna do przestrzegania zaleceń [87], a liczne przeglądy pokazują, że pacjenci z chorobami przewlekłymi bardziej przestrzegają schematów leczenia raz dziennie niż w przypadku częstszych dawek [88].

Wyniki retrospektywnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują, że stosowanie w populacji pacjentów z LUTS/BPH dwuskładnikowych produktów złożonych w porównaniu do politerapii (tj. stosowania dwóch leków w postaci osobnych tabletek) wiąże się z istotną poprawą przestrzegania zaleceń, dłuższym czasem do przerwania terapii a także większym odsetkiem pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu. Efekty te mogą wynikać np. z mniejszego obciążenia pacjentów, wynikającego z przyjmowania mniejszej liczby tabletek, jak również przekładać się na większą skuteczność leczenia, o czym pośrednio świadczy czas do przerwania terapii. Wyniki powyższych badań można ekstrapolować również na wnioskowaną interwencję, tzn. zasadnym jest założenie, że w ramach

rzeczywistej praktyki klinicznej pacjenci leczeni produktem złożonym, zawierającym solifenacynę i tamsulosynę będą w większym stopniu przestrzegać zaleceń lekarskich czy też dłużej będą ją kontynuowali, w porównaniu ze stosowaniem obu substancji czynnych w postaci osobnych tabletek (w ramach politerapii).

Omówienie wyników i wniosków z badań oceniających efektywność kliniczną i praktyczną wnioskowanej interwencji

Co istotne, podczas przeszukiwania baz danych, oprócz wielu doniesień dotyczących efektywności klinicznej leczenia za pomocą produktu złożonego, zidentyfikowano również badanie o akronimie EUROPA przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg [18]-[19]. Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej są bardzo przydatne, ze względu na możliwość wykorzystania ich do wspierania decyzji regulacyjnych oraz projektów standardowych badań klinicznych. Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) zdefiniowała badania dotyczące efektywności rzeczywistej leków (ang. *Real-World Evidence, RWE*) jako wartościowe dowody kliniczne dotyczące stosowania i potencjalnych korzyści lub zagrożeń związanych z produktem medycznym, uzyskane na podstawie analizy danych z realnej praktyki klinicznej, pochodzące ze źródeł innych niż tradycyjne badania kliniczne.

Wyniki z badania o akronimie EUROPA [18]-[19] pokazują, że u większości pacjentów podawanie produktu leczniczego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg raz dziennie przynosi klinicznie znaczącą poprawę jakości życia i zmniejsza nasilenie objawów. Ponadto poprawiła się również satysfakcja z leczenia i stan zdrowia zgłaszany przez pacjentów. Wyniki te są zbliżone z wnioskami z innych doniesień, w których wykazano poprawę efektów klinicznych i jakości życia związanej ze stanem zdrowia po zastosowaniu tego produktu leczniczego [1], [6]. Wykazano wysoką wartość wskaźnika wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*); pod koniec badania 77,1% mężczyzn nadal przyjmowało produkt złożony, a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) było niezmiernie wysokie przez cały czas trwania badania. Wskaźnik wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) obserwowany w tym badaniu był wyższy niż obserwowany we wcześniejszych badaniach [91], [92]. Chociaż w badaniu EUROPA nie uwzględniono konkretnych powodów przerwania leczenia, możliwe jest, że mniejsza liczba pigułek przepisywanych dziennie pacjentom mogła przyczynić się do obserwowanego wyższego wskaźnika przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*). Pogląd ten oparto na badaniu populacji w wieku ≥ 45 lat, w przypadku której stwierdzono dłuższą medianę czasu do przerwania leczenia podczas stosowania produktu złożonego w porównaniu z terapią skojarzoną [32]. Co istotne, mimo że prawie połowa pacjentów miała powiększoną prostatę (≥ 40 ml), odsetek pacjentów, u których stwierdzono epizody zatrzymania moczu podczas stosowania produktu złożonego był niski. Stosowanie tego produktu złożonego wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia zatrzymania moczu u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych; lekarze podstawowej opieki

zdrowotnej mogą przepisywać α -blokery i leki antymuskarynowe mężczyznom z wnioskowanej populacji, nawet jeśli ocena objętości moczu pozostałego po mikcji nie jest dostępna, pod warunkiem, że pacjenci nie cierpią na istotne nieleczone objawy związane z oddawaniem moczu. Profil zdarzeń niepożądanych w badaniu EUROPA był zgodny z wcześniejszymi ustaleniami. Co ważne, odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem po roku leczenia był nieco niższy w badaniu EUROPA (0,5%) niż u pacjentów, którzy ukończyli badanie o akronimie NEPTUNE i przystąpili do badania NEPTUNE II (1,1%). Badanie o akronimie EUROPA oceniono na 5 punktów w skali NICE.

Podstawowym badaniem uwzględnionym w zasadniczej części analizy jest randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie fazy III, prowadzone w grupach równoległych o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10] (podejście do testowanej hipotezy: *superiority* względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS i *non-inferiority* względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS).

Autorzy badania oczekiwali, że połączenie leku antymuskarynowego z α -blokerem spowoduje większą poprawę w zakresie redukcji objawów niż sam α -bloker. Wyniki badania wskazują, że produkt złożony był bardziej skuteczny od placebo i nie gorszy od monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, jak również bardziej skuteczny od monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszenia pilności i częstotliwości oddawania moczu i poprawy objawów związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu. Co istotne, leki przeciwmuskarynowe są często stosowane ostrożnie ze względu na postrzegane zwiększone ryzyko rozwoju ostrego zatrzymania moczu (ang. *Acute Urinary Residual*, AUR). Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu w badaniu NEPTUNE była niska, co było zgodne z wynikami badania SATURN, w którym u dwóch pacjentów stosujących terapię skojarzoną wystąpiło AUR, a także z wynikami badania urodynamicznego dotyczącego bezpieczeństwa solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i niedrożnością ujścia pęcherza moczowego, w którym jeden pacjent doświadczył ostrego zatrzymania moczu [105]. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) oceniono jako niskie.

Badanie o akronimie NEPTUNE II stanowiło fazę przedłużoną badania klinicznego NEPTUNE; w ramach tego badania stwierdzono, że klinicznie istotne efekty uzyskane dzięki terapii solifenacyną i tamsulosyną w ramach badania klinicznego NEPTUNE zostały utrzymane.

Ponadto badanie NEPTUNE II nie umożliwiło prospektywnego porównania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i 9 mg, ponieważ pacjentom pozwolono dowolnie dostosowywać dawki, a wyniki zostały podane łącznie dla pacjentów, którzy stosowali dwa schematy dawkowania leku. Jednak to ograniczenie dostarcza również interesujących informacji na temat preferencji pacjentów co do skuteczniejszej, ich zdaniem, terapii. Powody zwiększenia dawki były

głównie związane z potencjalnym zwiększeniem skuteczności, podczas gdy głównym powodem zmniejszenia dawki była niewystarczająca korzyść ze skuteczności przy większej dawce. Większość pacjentów wskazała, że w przypadku kontynuacji farmakoterapii zostałby wybrany produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg.

Należy podkreślić, że dla oceny produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny zidentyfikowano badania o różnym poziomie wiarygodności (badanie randomizowane o akronimie NEPTUNE, badanie w ramach fazy przedłużonej – badanie NEPTUNE II oraz badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie o akronimie EUROPA), co jest bardzo rzadkie w przypadku produktów złożonych i przemawia za bardzo dobrym udowodnieniem skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. W przypadku innych produktów złożonych stosowanych w populacji pacjentów z szeroko pojętymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), niedawno ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (produkt leczniczy Findarts Duo® lub Doudart®) w ogóle nie było badań dla produktów złożonych a ocenę przeprowadzano na podstawie badań dla obu składników stosowanych w monoterapii [67], [68]. W przypadku wnioskowanej interwencji, na podstawie wyników uzyskanych w badaniach o akronimie NEPTUNE i NEPTUNE II, produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg został zarejestrowany w kilku krajach europejskich, podczas gdy w innych krajach trwają procedury rejestracyjne.

Populacja włączona do badania NEPTUNE a następnie do fazy przedłużonej w badaniu NEPTUNE II, uwzględniała pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z zaburzeniami w fazie napełnienia i opróżniania pęcherza i z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię α -blokerem. Z kolei w badaniu EUROPA przeprowadzono analizę na populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy nie reagowali na monoterapię. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać, że populacja pacjentów oceniania w dwóch powyższych badaniach, NEPTUNE i NEPTUNE II, włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji chorych, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Dawka produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg stosowana w badaniu NEPTUNE oraz w badaniu o akronimie EUROPA była zgodna z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu). Z kolei dawka stosowana w badaniu NEPTUNE II jest była częściowo zgodna z dawkowaniem

wskazanym w ChPL Solitombo® z uwagi na fakt, że pomimo, że większość pacjentów w czasie trwania badania oraz w momencie jego zakończenia stosowała wnioskowaną dawkę, część pacjentów przyjmowała produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, z uwagi na możliwość dostosowywania dawki zależnie od skuteczności terapii. Stąd też reprezentatywność interwencji w powyższych badaniach, włączonych do zasadniczej części niniejszej analizy, należy ocenić wysoko ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.

Z powodu braku jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg (Solitombo®) względem solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg podawanych jednocześnie, ale w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej, wnioskowanie z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tych dwóch opcji terapeutycznych oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, którym było stosowanie tamsulosyny w monoterapii.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na porównywalną skuteczność kliniczną produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w odniesieniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W przypadku większości ww. punktów końcowych był widoczny trend na korzyść produktu złożonego. Jedynie w punkcie końcowym oceniającym zmianę średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin wykazano, że produkt złożony wiąże się z występowaniem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większej średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin niż politerapia. Może to jednak wynikać z faktu, że kryteria kwalifikacyjne do badania NEPTUNE [1]-[10] wymagały od pacjentów odczuwania dwóch lub więcej epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin o 3. lub 4. stopniu nasilenia według skali natężenia pilności oddawania moczu postrzeganej przez pacjenta (PPIUS) a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] uwzględniano pacjentów doświadczających jednego lub więcej epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, bez określenia stopnia nasilenia. Ponadto, stosowanie produktu złożonego w pośrednim porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz z brakiem istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, suchości w jamie ustnej i zatrzymania moczu.

Wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na opisane ograniczenia wynikające z potencjalnej heterogenności populacji. Przedstawione wyżej badania wykazały, że przestrzeganie schematów dawkowania raz dziennie było znacznie lepiej odbierane przez pacjentów, co miało przełożenie na lepsze przestrzegane zaleceń lekarskich i lepszy efekt kliniczny w postaci redukcji dokuczliwych objawów niż wielokrotne dawkowanie. Jednak, do porównania pośredniego wykorzystano dwa badania kliniczne fazy III, gdzie pacjenci poddawani są ścisłej kontroli i monitorowaniu schematu leczenia więc ich wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*), przestrzeganie zaleceń (ang. *adherence*) i stosowanie się bądź podporządkowanie się zaleceniom lekarskich (ang. *compliance*) są wysokie. Przewagi produktu złożonego nad politerapią, należy spodziewać się więc w rzeczywistej praktyce klinicznej, ponieważ różnica w odniesieniu do wytrwałości oraz postępowaniu zgodnie z zaleceniami powinna przełożyć się na wyższą efektywność produktu złożonego.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności – badanie randomizowane o akronimie SATURN (NCT00510406) [22]-[31], którego nie włączono do zasadniczej części analizy ze względu na brak ocenianej interwencji lub komparatora w ramionach badania ale z uwagi na fakt, że w badaniu oceniano takie same dawki solifenacyny i tamsulosyny jak w przypadku interwencji wnioskowanej, ale nie w produkcie złożonym a w terapii skojarzonej, postanowiono przedstawić jego wyniki. Ponadto, wyniki z badania SATURN stanowiły podstawę doboru optymalnych dawek leków w kluczowym badaniu NEPTUN. Wcześniejsze badania sugerowały korzyści płynące ze stosowania terapii skojarzonej w leczeniu mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych a wyniki badania SATURN wykazały, że terapia skojarzona wiązała się z wysoką skutecznością i korzyściami odnośnie poprawy jakości życia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną i była dobrze tolerowana w podgrupie mężczyzn, którzy mieli umiarkowane lub ciężkie objawy związane z gromadzeniem i oddawaniem moczu.

W kilku badaniach przeprowadzonych w dużych populacjach mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych badano wybrane kombinacje α -blokerów i leków antymuskarynowych (solifenacyna [20], [21], [110]; tolterodyna [93]-[95] i fezoterodyna [96]), podawane w postaci politerapii lub w formie produktu złożonego. Wyniki wskazują, że postrzeganie przez pacjentów korzyści z leczenia, a także zmniejszenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych i poprawa jakości życia wystąpiły częściej w przypadku stosowania tamsulosyny i tolterodiny w porównaniu z placebo w badaniu TIMES [95], podczas gdy zastosowanie tamsulosyny i fezoterodiny znacznie zmniejszyły częstość oddawania moczu i poprawiły jakość życia w 12. tygodniu leczenia, ale bez zmian w częstości epizodów parcia naglącego, w porównaniu z samą tamsulosyną [96]. Pomimo różnych projektów badań i kryteriów włączenia badania konsekwentnie wykazały, że terapia skojarzona może poprawić wyniki pacjentów i jest dobrze tolerowana.

Podsumowując, wytrwałość w leczeniu stanowi wyzwanie w przypadku wielu chorób przewlekłych i wydaje się być szczególnym problemem w przypadku leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Słaba wytrwałość i przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz przedwczesne przerwanie leczenia może wiązać się z mniejszą skutecznością leku, niewystarczającymi efektami klinicznymi a także ze zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak ostre zatrzymanie moczu.

Wyniki płynące z badań oceniających parametry przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *adherence*), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. *compliance*) i wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), związane z przestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów wykazują, że pacjenci z chorobami przewlekłymi częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w porównaniu z częstszymi dawkami dlatego korzystne wydaje się leczenie za pomocą produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, co może zmniejszyć częstotliwość dawkowania a tym samym zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń.

Ponadto, wyniki badania NEPTUNE, będącego głównym badaniem w zasadniczej części niniejszej analizy, wykazały dużą skuteczność w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, zwłaszcza tych związanych z gromadzeniem oraz oddawaniem moczu po zastosowaniu produktu złożonego oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była niska a pojawiające się zdarzenia niepożądane najczęściej miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

Wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa podczas leczenia produktem złożonym potwierdzono w badaniu NEPTUNE II, gdzie poprawa objawów uzyskana po 4. tygodniach leczenia utrzymywała się do 52. tygodni badania a także w badaniu dotyczącym realnej praktyki klinicznej o akronimie EUROPA.

12. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze opisane poniżej ograniczenia wiarygodności dostępnych danych. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- nie zidentyfikowano jakichkolwiek badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których porównywano bezpośrednio efekty kliniczne produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg względem politerapii uwzględniającej podawanie solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg stąd konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego (z wykorzystaniem podawania tamsulosyny jako tzw. „wspólnego komparatora”). Jednakże w przypadku innych produktów złożonych stosowanych w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, np. produkt leczniczy Findarts Duo[®] lub Doudart[®] w ogóle nie przedstawiono wyników badań klinicznych dla ocenianych produktów złożonych a wnioskowanie przeprowadzano na podstawie badań dla składników produktu złożonego stosowanego w monoterapii lub politerapii [67], [68]. W przypadku wnioskowanej interwencji, poza jednym badaniem randomizowanym o wysokiej wiarygodności, zidentyfikowano także badanie kliniczne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badanie o akronimie Europa).

Ograniczenia badania RCT o akronimie NEPTUNE [1]-[10]:

- zastosowanie podwójnego zaślepienia w badaniu spowodowało brak elastyczności dostosowywania dawkowania produktu złożonego, co z drugiej strony przekłada się na większą wiarygodność uzyskanych wyników: w przeszłości stosowanie leków antymuskarynowych u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych było ograniczone ze względu na obawy związane z rozwojem ostrego zatrzymania moczu lub zwiększeniem objętości moczu zalegającego w pęcherzu moczowym po mikcji. Z badania NEPTUNE wykluczono pacjentów z wyjściową objętością moczu pozostałego po mikcji (ang. *Postvoid Residual*, PVR) >150 ml ale konieczne są dodatkowe badania w celu ustalenia, czy ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu zwiększa się wraz ze wzrostem objętości moczu pozostałego po mikcji. Chociaż wyjściowa wielkość prostaty w badaniu NEPTUNE była ograniczona do <75 ml, badanie obejmowało mężczyzn z powiększoną prostatą. Powiększona prostata i nasilenie objawów znajdujące odzwierciedlenie w wyniku oceny z wykorzystaniem kwestionariusza IPSS, obserwowane na początku badania, są czynnikami ryzyka ostrego

zatrzymania moczu; pacjentów można uznać za obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, pomimo ograniczenia objętości moczu pozostałego po mikcji;

- zastosowanie kwestionariusza OAB-5D do oceny jakości życia, który nie został pierwotnie zaprojektowany do stosowania u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Chociaż wyniki niniejszego badania wskazują, że jest to przydatne narzędzie w tej populacji pacjentów, to jednak może nie obejmować wszystkich istotnych aspektów jakości życia lub może obejmować wymiary jakości życia związanej ze zdrowiem, które mężczyźni z wnioskowanej populacji nie uważają za szczególnie istotne.

Ograniczenia badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17]:

- w badaniu NEPTUNE II nie było grupy kontrolnej (badanie otwarte, jednoramienne);
- wszyscy pacjenci stosowali solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg przez pierwsze 4 tygodnie badania, ale później mogli dostosować dawkę w zależności od uzyskanych efektów terapii (tj. mogli przejść na wyższą dawkę leku). Wyniki w badaniu przedstawiono łącznie dla pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję (tj. produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg) oraz produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg; niemniej jednak, w trakcie całego badania, jak i pod koniec trwania badania, zdecydowana większość pacjentów stosowała dawkę 6 mg solifenacyny i 0,4 mg tamsulosyny, co odpowiada ocenianej w ramach analizy interwencji wnioskowanej.

Ograniczenia badania dla komparatora, wykorzystanego do przeprowadzenia porównania pośredniego, Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]:

- ze względu na rygorystyczne kryteria do badania włączono pacjentów starszych (średnia wieku to 65 lat) z większą liczbą chorób współistniejących niż mężczyźni uczestniczący w kluczowych badaniach dotyczących produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg oraz tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Ograniczenia porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg) a komparatorem (politerapią obejmującą podawanie solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg), z uwzględnieniem badania NEPTUNE [1]-[10] i Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21]:

- pomimo, że ww. badania były zasadniczo zgodne pod względem kluczowych aspektów: projektu (badania randomizowane, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo), długości okresu leczenia (po 12 tygodni), definicji oraz sposobu przedstawienia danych dla części punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz faktu, że uczestniczyli z nich dorośli pacjenci z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, to jednak widoczne były pewne różnice pomiędzy ww. badaniami, z uwagi na które wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością i należy je interpretować z ostrożnością:

- do badania NEPTUNE [1]-[10] włączono pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zdiagnozowanych w przeciągu 3 miesięcy, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię α -blokerem. Natomiast do badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] włączano pacjentów z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną, która jest wskazana do stosowania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, co pozwala uznać populację w obu badaniach za zbliżoną (tzn. pomimo, że w badaniu nie podano wprost, że kwalifikowano pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, to na podstawie stosowanych wcześniej terapii oraz kryteriów wykluczenia, można przyjąć, że byli to głównie pacjenci z łagodnym rozrostem prostaty);
- w grupie kontrolnej badania NEPTUNE stosowano tamsulosynę a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 – tamsulosyne oraz placebo;
- w badaniu NEPTUNE [1]-[10] mężczyźni mieć stwierdzone objawy związane z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu i z zaburzeniem mikcji, maksymalną szybkość przepływu moczu w zakresie 4,0 – 12,0 ml/s, objętość moczu podczas swobodnego przepływu w wysokości 120 ml, dwa lub więcej epizodów parcia na mocz o 3. lub 4. stopniu nasilenia w ciągu 24 godzin oraz osiem lub więcej mikcji w ciągu 24 godzin a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] uczestniczyli mężczyźni z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego, z ośmioma lub więcej mikcjami w ciągu 24 godzin oraz jednym lub więcej epizodem parcia na mocz w ciągu 24 godzin po przyjęciu tamsulosyny w dawce 0,4 mg raz dziennie przez 4 lub więcej tygodni. Pacjenci musieli mieć wynik ≥ 3 w skali postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta, objętość moczu zalegającego po mikcji w wysokości do 200 ml i maksymalną szybkość przepływu moczu 5 ml na sekundę;
- w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] w charakterystyce wyjściowej pacjentów nie uwzględniono wzrostu, szacunkowej masy prostaty i maksymalnej szybkości przepływu moczu w porównaniu do badania NEPTUNE [1]-[10];
- w zakresie oceny skuteczności z porównania wykluczono całkowity wynik parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu w skali TUFS i jakości życia, ponieważ te punkty końcowe analizowano wyłącznie w badaniu NEPTUNE [1]-[10] oraz zmianę w wynikach postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta oraz zmiany w skali percepcji pilności oddawania moczu, ponieważ te punkty końcowe oceniano wyłącznie w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21];
- w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa z porównania wykluczono odsetek pacjentów doświadczających ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym zatrzymania moczu i migotania przedsionków) oraz kilka najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (w tym dyspepsji, nudności, bólu głowy, zatrzymania moczu wymagającego cewnikowania, zmęczenia i wstecznego wytrysku), ponieważ te punkty końcowe występowały wyłącznie w badaniu NEPTUNE [1]-[10] oraz odsetek pacjentów

doświadczających zawrotów głowy, ponieważ ten punkt końcowy raportowano wyłącznie w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21];

- wyniki uzyskane podczas przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują że produkt złożony wykazuje podobną skuteczność jak politerapia składnikami leku złożonego. Jedyne w punkcie końcowym oceniającym zmianę średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin wykazano, że produkt złożony wiąże się z występowaniem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większej średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin niż politerapia. Może to jednak wynikać z faktu, że kryteria kwalifikacyjne do badania NEPTUNE [1]-[10] wymagały od pacjentów odczuwania dwóch lub więcej epizodów parcia na mocz w ciągu 24 godzin o 3. lub 4. stopniu nasilenia według skali natężenia pilności oddawania moczu postrzeganej przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*, PPIUS) a w badaniu Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21] uwzględniano pacjentów doświadczających jednego lub więcej epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, bez określenia stopnia nasilenia.

Ograniczenia badań dotyczących przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich:

- badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej o akronimie EUROPA [18]-[19]:
 - do badania włączano pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którym przepisano produkt złożony zawierający solifenacynę oraz tamsulosynę z powodu niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię. Nie zastosowano jednak specyficznych kryteriów rozpoznania i nasilenia objawów, dlatego pacjentów nie stratyfikowano według stopnia nasilenia objawów;
 - badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej;
 - w badaniu nie uwzględniono konkretnych powodów przerwania leczenia przez pacjentów;
- pozostałe badania:
 - Drake i wsp. 2017 [32]:
 - badanie retrospektywne;
 - około 40% mężczyzn kwalifikujących się do włączenia do badania otrzymywało sześć lub więcej innych rodzajów leków w dniu zaindeksowania w bazie danych (tj. data pierwszego przepisanie leku), dlatego trudno jest wyciągnąć wnioski na temat wpływu wygody z przyjmowania jednej tabletki na ogólne wyniki;
 - trudno wyciągnąć wnioski dotyczące rzeczywistych skutków polipragmazji na podstawie uzyskanych wyników, ponieważ pacjenci mogli otrzymywać inne metody leczenia schorzeń współistniejących;
 - definicja mężczyzn nieleczonych wcześniej była stosowana tylko przez 6 miesięcy przed rozpoczęcia badania, w związku z czym nie można było określić liczby przyjmowanych wcześniej terapii przeznaczonych do leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w tym wcześniejszej terapii skojarzonej, ani czasu, jaki upłynął od rozpoznania;

- nie były dostępne szczegółowe informacje kliniczne dotyczące powodów przerwania leczenia;
- nie podano informacji o tym, czy mężczyźni otrzymali powtórne recepty w innych aptekach poza tymi, uwzględnionymi w protokole leczenia, przenieśli się pod inny adres lub zmarli. Jeśli pacjent realizował recepty w różnych aptekach, skutkowało to brakiem historii leczenia i błędną klasyfikacją pacjenta;
- nie było dostępnych dokładnych informacji o tym, czy leki były przyjmowane prawidłowo i zgodnie ze schematem leczenia, co może wiązać się z przeszacowaniem przestrzegania zaleceń;
- odsetek pacjentów, którym przepisano solifenacynę w obecnym badaniu (74,4%), może być specyficzny tylko dla Holandii;
- Landeira i wsp. 2020 [33]:
 - badanie retrospektywne;
 - rozpoznanie objawów ze strony dolnych dróg moczowych/łagodnego rozrostu gruczołu krokowego/pęcherza niereaktywnego nie było obligatoryjną częścią kryteriów włączenia do tego badania;
 - pacjenci z kohorty przyjmującej produkt złożony otrzymywali tylko tamsulosynę i solifenacynę, podczas gdy pacjenci z kohorty z terapią skojarzoną w dowolnej dawce byli leczeni różnymi kombinacjami leków, przy czym 23,4% otrzymywało oksybutyninę;
 - odsetek pacjentów, którzy deklarowali się nie przyjmować żadnego leczenia w dniu zaindeksowania w bazie danych (tj. data pierwszego przepisania leczenia), był wyższy w grupie przyjmującej produkt złożony niż w grupie otrzymującej terapię skojarzoną w dowolnej dawce, chociaż pacjenci mogli być na terapii na 12. miesięcy przed datą zaindeksowania w bazie danych;
 - dane dotyczące wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) i przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*) opierały się na datach wystawienia recepty i liczbie tabletek w opakowaniu i nie prowadzono monitorowania czy pacjenci stosowali terapię zgodnie z zaleceniami, a nawet czy była ona odbierana w aptece;
- Eisen i wsp. 2020 [34]:
 - badanie retrospektywne;
 - nie było dostępnych danych, pozwalających wykazać, czy pacjenci przyjmowali leki zgodnie z przepisany schematem leczenia;
 - nie było dostępnych danych dotyczącej postawionej pacjentom diagnozy, ciężkości choroby i danych laboratoryjnych;
 - ze względu na dużą wielkość próby, nawet niewielkie różnice o potencjalnie ograniczonym znaczeniu klinicznym mogły prowadzić do wnioskowania o istotności statystycznej i dlatego należy je interpretować z ostrożności;

Ograniczenia odnalezionych przeglądów systematycznych:

- Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]:
 - włączone badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji, brak danych z długoterminowej obserwacji;
 - występują rozbieżności metodologiczne w uwzględnionych badaniach; w dostępnych badaniach dotyczących tamsulosyny i solifenacyny obserwuje się dużą heterogeniczność pod względem badanych populacji, miar wyników, zastosowanych dawek tamsulosyny lub solifenacyny, czasu trwania i schematu protokołu terapeutycznego oraz zewnętrznej trafności uzyskanych wyników;
 - w badaniach przeprowadzonych w populacjach azjatyckich stosowano tamsulosynę w dawce 0,2 mg w przeciwieństwie do powszechnie stosowanej dawki 0,4 mg. Duże rozbieżności ujawniają się również w stosowanej dawce solifenacyny, ponieważ w różnych badaniach stosowano i porównywano dawki 3, 5, 6 i 9 mg;
 - model *noninferiority* wybrany w niektórych badaniach narzuca potrzebę ostrożnej oceny wyników;
- Li i wsp. 2015 [38]:
 - meta-analiza obejmowała tylko trzy badania randomizowane;
 - wielkość populacji nie była duża, czas trwania badań był krótki (12 tygodni), chociaż dwa raporty dotyczące badania o akronimie NEPTUNE podają dane z dłuższego okresu obserwacji (do 52. tygodni);
 - włączono badania z różnicami w charakterystyce klinicznej a niektóre analizy opierały się na danych imputowanych lub ekstrapolowanych przy użyciu zatwierdzonych technik statystycznych;
- Gong i wsp. 2015 [39]:
 - kryteria włączenia do badań uwzględnionych w meta-analizie różniły się między sobą. Ograniczenie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS wahało się od 12 do 14, a maksymalna szybkość przepływu moczu wahała się od 15 ml na sekundę do 4,0–12,0 ml na sekundę;
 - czas trwania badań był niespójny i wahał się od 4 tygodni do 12 tygodni;
 - stosowane w badaniach dawki tamsulosyny i solifenacyny były zróżnicowane, w niektórych badaniach stosowano tamsulosynę i solifenacynę odpowiednio 0,2 mg i 5 mg; podczas gdy w innych badaniach stosowano odpowiednio 0,4 mg i 10 mg;
- Pang i wsp. 2021 [40]:
 - większość włączonych badań nie opisywała dobrze wyjściowej charakterystyki uczestników pod względem rasy/pochodzenia etnicznego, wskaźnika masy ciała i objętości gruczołu krokowego;

- badania dostarczyły niepełnych informacji na temat drugorzędnych punktów końcowych, tylko w jednym badaniu raportowano zdarzenia ostrego zatrzymania moczu jako wynik, a w 19 badaniach opisano to tylko jako jedno ze zdarzeń niepożądanych;
- tylko w dwóch badaniach podano liczbę uczestników poddanych kolejnym interwencjom chirurgicznym. Biorąc pod uwagę stosunkowo wysoki wskaźnik rezygnacji z leczenia antycholinergicznego, potrzebne są bardziej ukierunkowane badania dotyczące konkretnych zdarzeń niepożądanych, takich jak suchość w jamie ustnej, ostre zatrzymanie moczu i potrzeba interwencji chirurgicznej;
- Song i wsp. 2020 [41]:
 - niektóre wyniki charakteryzowały się znaczną heterogenicznością. Wykorzystano model efektów losowych do obliczenia zbiorczych wyników i zastosowano meta-regresję do oceny wpływu dawki i czasu trwania leczenia. Wyniki tej meta-regresji wykazały, że dawka ($p=0,016$) może być źródłem heterogeniczności. Dlatego przeprowadzono analizę podgrup w celu zmniejszenia heterogeniczności i stwierdzono, że heterogeniczność zmniejszyła się w podgrupach wyodrębnionych ze względu na dawki;
 - ze względu na ograniczoną liczbę zawartych artykułów brak jest szczegółowej analizy aspektów bezpieczeństwa leków złożonych;
- [42], [43]:
 - wszystkie włączone badania randomizowane obejmowały krótkie okresy obserwacji i nie dostarczyły danych na temat wyników średnio- i długoterminowych. Brak badań o dłuższym czasie trwania uniemożliwił analizę innych ważnych wyników, takich jak progresja choroby (mierzona wzrostem wyników w kwestionariuszu IPSS lub koniecznością interwencji chirurgicznej);
 - ostre zatrzymanie moczu było stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym. Dodatkowo, w niektórych z badań pacjenci z większą objętością moczu zalegającego po mikcji byli wykluczani z analizy, co prawdopodobnie usuwało pacjentów z grupy największego ryzyka i zmniejszało częstość występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu w badanej populacji.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. Stosowanie produktów złożonych w porównaniu do politerapii pozwala na uzyskanie wyższej wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) i stosowania się do zaleceń (ang. *compliance*), co przekłada się na wyniki leczenia w ramach realnej praktyki klinicznej.**
- B. Wytrwałość w leczeniu stanowi wyzwanie w przypadku wielu chorób przewlekłych i wydaje się być szczególnym problemem w przypadku leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Słaba wytrwałość (ang. *persistence*), ograniczone stosowanie się do zaleceń (ang. *compliance*) i przestrzeganie zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) oraz przedwczesne przerwanie leczenia może wiązać się z mniejszą skutecznością leku, niewystarczającymi efektami klinicznymi a także ze zwiększonym ryzykiem powikłań. **Wyniki płynące z 3 badań retrospektywnych Drake i wsp. 2017 [32], Landeira i wsp. 2020 [33], Eisen i wsp. 2020 [34] wykazują, że pacjenci częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w porównaniu ze schematami farmakoterapii zakładającymi częstsze podawanie leku. Ponadto, mediana czasu do odstawienia leczenia była istotnie dłuższa w przypadku stosowania produktu złożonego w porównaniu z terapią skojarzoną a odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu po 12. miesiącach był również znacznie większy w przypadku grupy pacjentów stosujących produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną.**
- C. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg – badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]. Najważniejszym wynikiem badania EUROPA było wykazanie wysokiego wskaźnika wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*) w przypadku ocenianego produktu złożonego. Pod koniec badania (od 40. do 52. tygodnia) 77,1% mężczyzn nadal przyjmowało produkt leczniczy zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) było wysokie przez cały czas trwania badania. Chociaż w badaniu EUROPA nie uwzględniono konkretnych powodów przerwania leczenia, możliwe jest, że mniejsza liczba tabletek przepisywanych pacjentom mogła przyczynić się do wyższego wskaźnika wytrwałości w leczeniu. Stosowanie produktu złożonego wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa a mimo, że prawie połowa pacjentów miała powiększoną prostatę (≥ 40 ml), odsetek występowania epizodów zatrzymywania moczu był niski.
- D. Stosowanie produktu złożonego w ramach randomizowanego badania klinicznego o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) znacząco zredukowało nasilenie objawów związanych z gromadzeniem i

oddawaniem moczu (tj. objawy w fazie napełnienia i opróżniania pęcherza), a także poprawiało ocenę jakości życia w porównaniu z placebo oraz w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Ponadto, pojawiające się zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w przypadku stosowania produktu złożonego niż w przypadku przyjmowania monoterapii tamsulosyną lub placebo, ale większość z nich była łagodna lub o umiarkowanym stopniu nasilenia. Stosowanie produktu złożonego wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją a ostre zatrzymanie moczu, stanowiące jedno z poważniejszych powikłań, występowało rzadko.

- E. W badaniu o akronimie NEPTUNE II przeprowadzono ocenę długoterminowej skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg. W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia i obserwacji, obejmującego badanie NEPTUNE i NEPTUNE II, wykazano znaczną redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ocenianą w kwestionariuszu IPSS oraz zmniejszenie pilności i częstotliwości oddawania moczu, oceniane w skali TUFSS. Ponieważ wynik w skali TUFSS koreluje z oceną jakości życia, redukcja uciążliwych objawów jest związana z większą satysfakcją pacjentów z przyjmowanego leczenia. Długotrwałe leczenie za pomocą produktu złożonego było dobrze tolerowane, pojawiające się zdarzenia niepożądane były łagodne lub o umiarkowanym stopniu nasilenia a zatrzymanie moczu wystąpiło tylko u 1,1% pacjentów, z czego 0,7% doświadczyło ostrego zatrzymania moczu.
- F. Porównanie pośrednie wykazało podobną skuteczność pomiędzy produktem złożonym zawierającym solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, uwzględniając wspólny komparator w postaci monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Jedynie w punkcie końcowym związanym z występowaniem epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin, stosowanie produktu złożonego w pośrednim porównaniu do politerapii wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą średnią liczbą epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin. Wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na opisane ograniczenia, wynikające z potencjalnej heterogenności populacji.
- G. Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, której stosowanie wiąże się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania i niewymagających przerwania leczenia, o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.
- H. Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny w porównaniu do terapii skojarzonej lub monoterapii jednym z leków.

- I. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilu bezpieczeństwa produktu złożonego Solitombo® zawierającego w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.**
- J. Wytrwałość w leczeniu wydaje się być szczególnym problemem w przypadku leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Słaba wytrwałość i przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz przedwczesne przerwanie leczenia może wiązać się z mniejszą skutecznością leku, niewystarczającymi efektami klinicznymi a także ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Wyniki płynące z badań oceniających parametry związane z przestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów wykazują, że pacjenci z chorobami przewlekłymi częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w porównaniu z bardziej skomplikowanym schematem farmakoterapii.**
- K. Zastosowanie produktu złożonego zamiast politerapii może wpłynąć na wyższy *compliance* i *adherence* i tym samym zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń i przedkładać się na lepsze wyniki leczenia.**

14. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne dla produktu złożonego

Badanie o akronimie NEPTUNE

- [1] van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, Traudtner K, Drake MJ; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):1003-12.
- [2] Drake M, Oelke M, Traudtner K, van Charldorp K, Klaver M, van Kerrebroeck P. Long-term antimuscarinic use: Incidence of urinary retention during fixed dose combination therapy with solifenacin + tamsulosin OCAS™ in men with voiding and storage LUTS in the NEPTUNE studies. *Urology* 2013 82:3 (S219-S220) SUPPL. 1.
- [3] Drake M, Speakman M, van Kerrebroeck P, Drogendijk T, Klaver M. Evaluating the efficacy and safety of fixed-dose combinations of tamsulosin OCAS™ and solifenacin in male LUTS with storage and voiding symptoms: An overview of the NEPTUNE trial. *Urology* 2011 78:3 (S58) SUPPL. 1
- [4] Drake M, Chapple C, van Kerrebroeck P, Speakman M, Klaver M, van Charldorp K, Traudtner K. Efficacy of combination therapy with tamsulosin OCAS™ and solifenacin in NEPTUNE: Results from a randomised, phase 3 trial in men with LUTS. *European Urology, Supplements* 2012 11:1 (e746-e746a)
- [5] Drake MJ, Sokol R, Klaver M, Drogendijk T, Hakimi Z, Odeyemi I, van Kerrebroeck PEV. Quality of life analyses from NEPTUNE, a phase 3 trial of combination therapy with tamsulosin OCAS™ and solifenacin in men with lower urinary tract symptoms. *European Urology, Supplements* 2013 12:1 (e1089-e1090)
- [6] Drake MJ, Sokol R, Coyne K, Hakimi Z, Nazir J, Dorey J, Klaver M, Traudtner K, Odeyemi IA, Oelke M, van Kerrebroeck P; NEPTUNE study group. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the NEPTUNE study. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):165-72.
- [7] Hakimi Z, Herdman M, Pavesi M, Devlin N, Nazir J, Hoyle C, Odeyemi IA. Using EQ-5D-3L and OAB-5D to assess changes in the health-related quality of life of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Qual Life Res.* 2017 May;26(5):1187-1195.
- [8] Herdman M, Pavesi M, Devlin N, Hakimi Z, Nazir J, Hoyle C, Odeyemi IA. Using EQ-5D-3L and OAB-5D to assess changes in health-related quality of life (HRQOL) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Value in Health* 2014 17:3 (A295-)
- [9] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01018511> (kwiecień 2023)
- [10] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001211-37/NL> (kwiecień 2023)

Badanie o akronimie NEPTUNE II i wyniki łączne dla badania NEPTUNE/NEPTUNE II

- [11] Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):262-70.
- [12] Drake M, Chapple C, Sokol R, Drogendijk T, Klaver M, Traudtner K, van Kerrebroeck P. Long-term safety and efficacy of a fixed dose combination of solifenacin + tamsulosin OCAS™ in men with voiding and storage LUTS: Results from the NEPTUNE II open label extension study. *Urology* 2013 82:3 (S220) SUPPL. 1
- [13] Drake MJ, Chapple C, Oelke M, Drogendijk T, Klaver M, van Kerrebroeck PEV. Patient satisfaction with the safety and efficacy of fixed-dose combinations of solifenacin and tamsulosin OCAS™: Results from the NEPTUNE II study. *European Urology, Supplements* 2014 13:1 (e772)
- [14] Kaplan SA. Long-Term Safety and Efficacy of Single-Tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-Label Extension. *Journal of urology*, 2016, 196(2), 502-503.

- [15] Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K, Bongaerts D, Van Kerrebroeck P. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS[™] for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One*. 2017 Feb 6;12(2):e0170726.
- [16] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01021332> (kwiecień 2023)
- [17] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001212-20/NL> (kwiecień 2023)

B. Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej

Badanie o akronimie EUROPA

- [18] Rees J, Foley S, Huang M, Rosa Arias J, Skoumal R, Walters C, Yavuz Y, De Wachter S. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. *Neurourol Urodyn*. 2019 Mar;38(3):981-989.
- [19] Rees J, Arbe E, Rosa Arias J, Skoumal R, Walters C, Yavuz Y, De Watcher S. Impact of Vesomni[™] on quality of life of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in routine clinical practice: Interim results from the EUROPA study. *European Urology, Supplements* 2017 16:3 (e929-e930). <https://www.emjreviews.com/urology/abstract/impact-of-vesomni-on-quality-of-life-of-men-with-lower-urinary-tract-symptoms-associated-with-benign-prostatic-hyperplasia-in-routine-clinical-practice-interim-results-from-the-europa-study/> (kwiecień 2023)

C. Badania pierwotne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego

- [20] Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2825-30.
- [21] Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S129-34.

D. Badania o niższej wiarygodności

Badanie o akronimie SATURN

- [22] Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oelke M. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):398-407.
- [23] Van Kerrebroeck P, Krhut J, Liehne J, Gomberg V, Cambronero Santos J, Garcia-Hernandez A, Klaver M. The effects of tamsulosin OCAS[™] plus solifenacin on Quality of Life (QoL) parameters in men with LUTS associated with BPH participating in the SATURN trial. *Urology* 2011 78:3 (S58-S59) SUPPL. 1
- [24] Wyndaele J, Cicallese AR, Ijzerman W, Sokol R, Hechelmann W, Garcia-Hernandez A, Klaver M. Combination therapy with tamsulosin OCAS[™] and solifenacin is more effective than solifenacin monotherapy as a treatment for male LUTS associated with BPH: Results from the SATURN trial. *Urology* 2011 78:3 (S58) SUPPL. 1
- [25] Haab F, van Kerrebroeck P, Klecka J, Vik V, Angulo J, Garcia-Hernandez A, Klaver M. Safety of tamsulosin OCAS[™] plus solifenacin in men with luts associated with bph in the SATURN trial. *Urology* 2011 78:3 (S264-S265) SUPPL. 1
- [26] Mathias SD, Crosby RD, Nazir J, Klaver M, Drogendijk T, Hakimi Z, Odeyemi IA. Validation of the Patient Perception of Intensity of Urgency Scale in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Value Health*. 2014 Dec;17(8):823-9.
- [27] Van Kerrebroeck PEV, Oelke M, Katona F i wsp. Effects of tamsulosin OCAS and solifenacin on efficacy and QoL parameters in men with LUTS/BPH in the SATURN trial (Abstract number 327). *European urology, supplements*, 2011, 10(2), 120.
- [28] Mathias SD, Crosby R, Klaver M i wsp. The patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS): Its validation in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Value in Health* 2013 16:3 (A37-A38)

- [29] Hakimi Z, Mathias SD, Crosby R i wsp. Defining clinically meaningful changes for the patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). Value in Health 2013 16:3 (A40-)
- [30] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510406> (kwiecień 2023)
- [31] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002072-18/NL> (kwiecień 2023)

Badania dotyczące przestrzegania zaleceń

- [32] Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Guelfucci F, Amri I, Nazir J. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. BMC Urol. 2017 May 22;17(1):36.
- [33] Landeira M, Mora Blázquez AM, Martins de Almeida R, Covernton PJO, Medina-Polo J, Alcántara Montero A. A retrospective analysis comparing persistence and adherence to treatment with free- vs fixed-dose combination of an alpha blocker and an antimuscarinic agent in men with LUTS in Spain. Int J Clin Pract. 2020 Nov;74(11):e13616.
- [34] Eisen C, Lulic Z, Palacios-Moreno JM, Adalig B, Hennig M, Cortes V, Gilg F, Kostev K. Persistence and adherence to dutasteride/tamsulosin fixed-dose versus free-combination alpha blocker/SARI therapy in patients with benign prostate hyperplasia in Germany. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Jan;58(1):37-49.

E. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę

- [35] Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo®.
- [36] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=G04CA53&drug=VESOMNI+%28SOLIFENACINE%2FTAMSULO SINE%29> (kwiecień 2023)

F. Opracowania (badania) wtórne

- [37] Dimitropoulos K, Gravas S. Solifenacin/tamsulosin fixed-dose combination therapy to treat lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. Drug Design, Development and Therapy 2015 9 (1707-1716).
- [38] Li MC, Wang ZY, Yang J, Guo XL, Wang T, Wang SG, Liu JH, Ye ZQ. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin oral controlled absorption system in men with lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Asian J Androl. 2015 Jan-Feb;17(1):124-34.
- [39] Gong M, Dong W, Huang G, Gong Z, Deng D, Qiu S, Yuan R. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2015;31(9):1781-92.
- [40] Pang R, Zhou XY, Wang X, Wang B, Yin XL, Bo H, Jung JH. Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 10;2(2):CD012336.
- [41] Song Y, Chen G, Huang P, Hu C, Liu X. Effects of Tamsulosin Combined With Solifenacin on Lower Urinary Tract Symptoms: Evidence From a Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2020 May 26;11:763.
- [42] <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/prostatic-hyperplasia-medications/research-protocol> (kwiecień 2023)
- [43] https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/prostatic-hyperplasia-medications_research.pdf (kwiecień 2023)

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [44] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (kwiecień 2023)
- [45] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (kwiecień 2023)
- [46] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011
- [47] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

- spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-splniac-analazy-uwzględnione-we-19070663> (kwiecień 2023)
- [48] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). (kwiecień 2023)
- [49] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> (lipiec2023)
- [50] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (kwiecień 2023)
- [51] Shea B.J., Reeves B.C., Wells G. i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [52] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [53] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [54] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [55] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [56] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [57] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [58] Analiza problemu decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM.
- [59] Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association. <http://www.mp.pl/artykuly/16367,roznawanie-i-leczenie-lagodnego-rozrostu-gruczolu-krokowegoaktualne-2003-wytyczne-american-urological-association>.
- [60] Dutkiewicz SA. Współczesne metody leczenia farmakologicznego w urologii. Część II – znaczenie farmakoterapii chorych na łagodny rozrost stercza BPH/LUTS. *Lek w Polsce*. 2015; 25(8):62-69.
- [61] Borkowski A, Sosnowski M, Wolski Z, et al. Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. *Przegląd Urologiczny*. 2011; 3(67).
- [62] Emberton M, Martorana G. BPH: Social Impact and Patient's Perspective. *European Urology Supplements*. 2006; 5:991-996.
- [63] Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, et al. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care – The Triumph Project. *European Urology*. 2002; 42:323-328.
- [64] Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; XXV(4):362-370.
- [65] Małkiewicz B. Przegląd epidemiologiczny metod diagnostyki i leczenia łagodnego rozrostu stercza na terenie Polski. Program MOTO-BIP/PM_L_0257/.
- [66] Przydacz M, Golabek T, Dudek P, Lipinski M, Chłosta P. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study. *Sci Rep*. 2020 Nov 13;10(1):19819. doi: 10.1038/s41598-020-76846-0.
- [67] AWA dla produktu leczniczego Findarts Duo https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/109/AWA/109_AWA_OT_4230.10.2022_Findarts_Duo_26.01.2023_BIP_REOPTR.pdf (kwiecień 2023).
- [68] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Duodart (dutasteryd+tamsulosyna). Nr: AOTM-DS-4350-4/2013.

- [69] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/N40> (kwiecień 2023)
- [70] Rachel F. Własne spostrzeżenia dotyczące leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny* 2017/5 (105). <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?3201> (kwiecień 2023)
- [71] Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; s1:33-42.
- [72] Praveen R. Benign Prostatic Hyperplasia: Updated Review. *Int Res J Pharm*. 2013; 4(8):45-51.
- [73] Speakman M, Kirby R, Doyle S, et al. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) – focus on the UK. *BJU Int*. 2015; 115:508-19.
- [74] Sejm Rzeczypospolitej Polskiej, Parlamentarny Zespół ds. Praw Pacjenta. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych. Raport przygotowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Fundację Eksperti dla Zdrowia Warszawa, maj 2019. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190528_2/\\$file/338_20190528_2.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190528_2/$file/338_20190528_2.pdf) (kwiecień 2023)
- [75] Guidelines on the treatment of non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2022 <https://d56bochluxqnx.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf> (kwiecień 2023)
- [76] American Urological Association. Management of Benign Prostatic Hyperplasia/ Lower Urinary Tract Symptoms 2021, [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline) (kwiecień 2023)
- [77] Bedner S, Borowski J, Borkowski T I wsp. Nietrzymanie moczu. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 6(183): 73-80. https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/928/original/Strony_od_MpD_2011_06-10.pdf?1468415452 (kwiecień 2023)
- [78] Szlaga M. Uroflowmetria w praktyce. *Przegląd Urologiczny*. 2013, 5(81).
- [79] Cindolo L, Pirozzi L, Fanizza C, Romero M, Tubaro A, Autorino R, De Nunzio C, Schips L. Drug adherence and clinical outcomes for patients under pharmacological therapy for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: population-based cohort study. *Eur Urol*. 2015; 68: 418–425.
- [80] Cindolo L, Pirozzi L, Fanizza C, Romero M, Sountoulides P, Roehrborn CG, Mirone V, Schips L. Actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: temporal trends of prescription and hospitalization rates over 5 years in a large population of Italian men. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(4):695–701.
- [81] Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*. 2012;110:1767-1774.
- [82] Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(1):44–7.
- [83] Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2597–607.
- [84] Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clinical pharmacology in drug development*. 2017;6(1):9–18.
- [85] Hatalova K, Pella D, Sidlo R, Hatala R. Switching from a Free Association of Perindopril/Amlodipine to a Fixed-Dose Combination: Increased Antihypertensive Efficacy and Tolerability. *Clin Drug Investig*. 2016;36(7): 591–8.
- [86] Koh JS, Cho KJ, Kim HS, Kim JC. Twelve-month medication persistence in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 197–202.
- [87] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23: 1296–1310.
- [88] Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012; 18: 527–539.
- [89] Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7: 419–434.

- [90] Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manaf Care Pharm*, 2009; 15(9):728-740.
- [91] Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, et al. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urol*. 2015;15:96.
- [92] Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, Blak B, Odeyemi IAO. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health improvement network UK primary care data. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:43-50
- [93] Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169:2253–6.
- [94] Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with a-blockers. *Eur Urol* 2009;56:534–41.
- [95] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2319–28.
- [96] Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;109:1831–40.
- [97] Cambio AJ, Evans CP. Outcomes and quality of life issues in the pharmacological management of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(1):181-196.
- [98] Rycombel A, Lomper K, Uchmanowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze*, 2014, tom 18, nr 3.
- [99] Szymański FM. 10 powodów, dla których warto wybierać preparat złożony zawierający perindopril, indapamid i amlodipinę w jednej tabletkie. *Folia Cardiologica*, 2015, tom 10, nr 2, 106–113.
- [100] Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics* 2020 12:2 Article Number 190.
- [101] GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3: e754–76. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-7568%2822%2900213-6> (kwiecień 2023)
- [102] Gravas S, Gacci M, Gratzke C i wsp. Summary Paper on the 2023 European Association of Urology Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology*. Available online 17 May 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283823027318?via%3Dihub> (lipiec 2023)

Badania wykluczone z analizy

H. Badania pierwotne wykluczone z analizy

- [103] Elbadry M, Ali AI, Saleh E Kamal A, Gabr AH. The impact of adding solifenacin to tamsulosin therapy for treatment of storage lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia. *African Journal of Urology* 2020 26:1 Article Number 84
- [104] Yun JH, Kim JH, Kim JH, Lee SW, Yang HJ, Doo SW, Yang WJ. Can we decide the optimal initial treatment for male lower urinary tract symptoms patients with overactive bladder by the most bothersome symptom? A randomized, prospective, open-label study. *Urol Int*. 2014;93(3):338-43.
- [105] Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2013 Jan;63(1):158-65.
- [106] Kaplan SA, Schneider T, Koltun WD, He W, Compion G, Cummings J. Safety of solifenacin combined with tamsulosin hydrochloride oral controlled absorption system in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a

- urodynamic study (Abstract number 419). Proceedings of the 41st annual meeting of the international continence society (ics), 2011 aug 29 to sept 2, Glasgow, Scotland, 2011. <https://www.ics.org/2011/abstract/419> (kwiecień 2023)
- [107] Georgopoulos P, Apostolidis I, Papaefstathiou E, Kalaitzi M, Ioannidis IE, Apostolidis A. Comparative efficacy and safety of fixed dose combination of solifenacin+tamsulosin between treatment-naive patients and patients crossing over from prior alpha-blocker and/or antimuscarinic Therapy. *European Urology, Supplements* 2018 17:2 (e1547)
- [108] Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol.* 2014 Mar;46(3):523-9.
- [109] Shin YS, Zhang LT, Zhao C, Kim YG, Park JK. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clinical interventions in aging*, 2014, 9, 1021-1030.
- [110] Chen S, Wen H, Zhou B, Li J. Therapeutic effect of solifenacin combined with tamsulosin on benign prostatic hyperplasia with overactive bladder. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2018 11:12 (13820-13826) Article Number IJCEM0081270.
- [111] Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yokoyama O, Seki N, Yoshida M; ASSIST Study Group. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011 Jul;78(1):126-33.
- [112] Lim KT, Kim YT, Lee TY, Park SY. Effects of tamsulosin, solifenacin, and combination therapy for the treatment of ureteral stent related discomforts. *Korean J Urol.* 2011 Jul;52(7):485-8.
- [113] Abdelaal AM, Al-Adl AM, Abdelbaki SA, Al Azab MM, Al Gamal KA. Efficacy and safety of tamsulosin oral-controlled absorption system, solifenacin, and combined therapy for the management of ureteric stent-related symptoms. *Arab J Urol.* 2016 Feb 22;14(2):115-22.
- [114] Yoo H, Moon S, Lee S, Lee S, Kim J, Lee Y, Yoon S, Jo JY, Yu KS, Lee S. Effect of food on the pharmacokinetics of JLP-1207, a combination tablet of tamsulosin and solifenacin following oral administration in healthy male volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2017 101 (S93) Supplement 1.
- [115] Lee SW, Kim JM, Lee SH, Chung HC, Park CM. Changes in overactive bladder symptoms after withdrawal of solifenacin following initial 12-week combination therapy with tamsulosin: A multicenter prospective Study in men with benign prostatic hyperplasia and coexisting overactive bladder. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 2011 22 (S490-S491) SUPPL. 2
- [116] Seo DH, Kam SC, Hyun JS. Impact of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia treatment with tamsulosin and solifenacin combination therapy on erectile function. *Korean J Urol.* 2011 Jan;52(1):49-54.
- [117] Obata J, Matsumoto K, Yamanaka H, Ninomiya A, Nakamura S. Who Would Benefit from Solifenacin Add-On Therapy to Tamsulosin for Overactive Bladder Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia? *Low Urin Tract Symptoms.* 2013 Sep;5(3):145-9.
- [118] Jeon I, Moon S, Choi Y, Hwang I, Kim J, Lee Y, Yoon S, Cho JY, Yu KS, Lee S. Pharmacokinetic comparison of a single oral DOSEOFJLP-1207, a fixed-dose combination of solifenacin 5MG and tamsulosin 0.2MG, and co-administration of individual tablets. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2017 101 (S68) Supplement 1.
- [119] Kang TW, Jung JH, Kim DW, Lee KH, Chung HC. Efficacy of 0.4 mg tamsulosin monotherapy in patients with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms. *SAGE Open Med.* 2021 Sep 30;9:20503121211047386.
- [120] Kumar A, Sharma V, Gopi P, Singh R, Vasudevan S. Comparative study of tamsulosin, solifenacin and combination therapy in the treatment of double'j stent related symptoms. *Indian Journal of Urology* 2017 33 Supplement 1.
- [121] Kim SJ, Kim SW, Kang TW, Chang KD, Jung JH, Chung HC. P-02-51 Add-On Treatment With Mirabegron in Men With Benign Prostatic Hyperplasia Complaining Persistent Storage Symtoms after Tamsulosin Monotherapy Improves Quality of Life. *Journal of Sexual Medicine* 2020 17:6 (S188) Supplement 2.
- [122] Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):921-6.

- [123] El-Nahas AR, Tharwat M, Elsaadany M, Mosbah A, Gaballah M. A randomized controlled trial comparing alpha blocker (tamsulosin) and anticholinergic (solifenacin) in treatment of ureteral stent related symptoms. *European Urology, Supplements* 2015 14:2 (e1076-e1076a).
- [124] Tareq AHMI. To compare the efficacy of Tamsulosin, Solifenacin and combination of both in the treatment of Double-J stent related irritative lower urinary tract symptoms and low back pain. *International Journal of Urology* 2020 27:SUPPL 1 (147).
- [125] Abdel Dayem AMM, Elsayed TO, Salem HM, Mohammed Shawky Hiekal AH. Spirometric Assessment Before and After treatment of Prostatic Hyperplasia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *QJM* 2021 114:SUPPL 1.
- [126] Salih EM, Koritenah AK, Yehya M, Mourad MM. The efficacy of alpha-1A blocker (tamsulosin), antimuscarinic (solifenacin) and their combination in the management of double-J stent-related lower urinary tract symptoms: a randomized controlled study. *African Journal of Urology* 2021 27:1 Article Number 37.
- [127] Chan R, Munoz A, Wenker E, Whipple M, Miles B, Boone T. Solifenacin and tamsulosin combination therapy improves quality of life and decreases urine NGF levels in males with lower urinary tract symptoms. *Neurourology and Urodynamics* 2015 34 (S38-S39) SUPPL. 1
- [128] Nipun AC, Keshavmurthy R, Nagaraja NH, Shivlingaiah M, Srinivas J, Nagbhusan M, Sanjay RP. Prospective study to compare the efficacy of tamsulosin, solifenacin in treatment of double-J Stent-related lower urinary tract symptoms. *Indian Journal of Urology* 2016 32 Supplement 1.
- [129] Pricop C, Jinga V, Puia D, Proca TM, Ivanuta M, Radavoi GD. Comparative research between solifenacin-tamsulosin versus tamsulosin alone in expulsion of juxtavesical ureteral Stones. *Farmacia* 2022 70:4 (652-657).
- [130] Elsayed TO, Abd Elmajeed Fahim H, Haroun MGM. Tamsulosin, versus Tamsulosin in combination with Solifenacin versus Tamsulosin in combination with Trosipium chloride for treatment of Double-J stent-related symptoms. *QJM* 2021 114:SUPPL 1.
- [131] Anderson CE, Birkhäuser V, Jordan X, Liechti MD, Luca E, Möhr S, Pannek J, Kessler TM, Brinkhof MWG. Urological Management at Discharge from Acute Spinal Cord Injury Rehabilitation: A Descriptive Analysis from a Population-based Prospective Cohort. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Feb 15;38:1-9.
- [132] Ko K, Yang DY, Lee WK, Kim SW, Moon du G, Moon KH, Park NC, Park JK, Son HC, Lee SW, Hyun JS, Park K. Effect of improvement in lower urinary tract symptoms on sexual function in men: tamsulosin monotherapy vs. combination therapy of tamsulosin and solifenacin. *Korean J Urol.* 2014 Sep;55(9):608-14.
- [133] Greer WJ, Gleason JL, Kenton K, Szychowski JM, Goode PS, Richter HE. Medication effects on periurethral sensation and urethral sphincter activity. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2015 Mar-Apr;21(2):77-82.
- [134] Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, Kim DK, Park CH, Park JK, Hong SJ. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract.* 2015 Apr;69(4):444-53.
- [135] Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Effectiveness of Solifenacin and Trosipium for Managing of Severe Symptoms of Overactive Bladder in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Mens Health.* 2016 Mar;10(2):157-63.
- [136] El-Nahas AR, Tharwat M, Elsaadany M, Mosbah A, Gaballah MA. A randomized controlled trial comparing alpha blocker (tamsulosin) and anticholinergic (solifenacin) in treatment of ureteral stent-related symptoms. *World J Urol.* 2016 Jul;34(7):963-8.
- [137] Shin YS, Zhang LT, You JH, Choi IS, Zhao C, Park JK. Efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride 0.2 mg and combination of tamsulosin hydrochloride 0.2 mg plus solifenacin succinate 5 mg after transurethral resection of the prostate: a prospective, randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2016 Sep 19;11:1301-1307.
- [138] Kosilov NK, Kuzina I, Kuznetsov V, Gainullina Y, Kosilova L, Prokofyeva A, Loparev S. Cognitive functions and health-related quality of life in men with benign prostatic hyperplasia and symptoms of overactive bladder when treated with a combination of tamsulosin and solifenacin in a higher dosage. *Aging Male.* 2018 Jun;21(2):121-129.
- [139] Kosilov K, Loparev S, Kuzina I, Shakirova O, Zhuravskaya N, Lobodenko A. The effective tool for self-assessment of adherence to treatment in patients with benign prostatic obstruction and overactive bladder symptoms. *Aging Male.* 2017 Mar;20(1):39-44.

- [140] Lee KW, Hur KJ, Kim SH, Cho SY, Bae SR, Park BH, Lee YS, Han CH, Kim HW. Initial Use of High-Dose Anticholinergics Combined with Alpha-Blockers for Male Lower Urinary Tract Symptoms with Overactive Bladder: A Prospective, Randomized Preliminary Study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2017 Sep;9(3):129-133.
- [141] Wang H, Chang Y, Liang H. Tamsulosin and Solifenacin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in combination with overactive bladder. *Pak J Med Sci*. 2017 Jul-Aug;33(4):988-992.
- [142] Sakalis V, Sfiggas V, Vouros I, Salpiggidis G, Papathanasiou A, Apostolidis A. Combination of solifenacin with tamsulosin reduces prostate volume and vascularity as opposed to tamsulosin monotherapy in patients with benign prostate enlargement and overactive bladder symptoms: Results from a randomized pilot study. *Int J Urol*. 2018 Aug;25(8):737-745.
- [143] Sakalis V., Sfiggas V., Vouros I., Salpiggidis G., Papathanasiou A., Apostolidis A. Detrusor overactivity may be a prognostic factor for better response to combination therapy over monotherapy in male patients with benign prostatic enlargement and storage lower urinary tract symptoms. *International Neurourology Journal* 2021 25:1 (69-76)
- [144] Sakalis V., Sfiggas V., Vouros I., Salpiggidis G., Papathanasiou A., Apostolidis A. Combination of solifenacin with tamsulosin but not tamsulosin affects morphometric and functional parameters of the prostate in patients with benign prostate enlargement (BPE) and overactive bladder (OAB). results from a randomized pilot study. *Neurourology and Urodynamics* 2016 35 Supplement 4 (S79-S80)
- [145] Lee NYS, Lee KS, Park WH, Kim JC, Hong S, Chung BH, Kim CS, Lee JG, Kim DK, Park CH, Park JK. Persistence of solifenacin combination treatment in men with overactive bladder symptoms after tamsulosin monotherapy. *European Urology, Supplements* 2012 11:1 (e688-e688a).
- [146] Sahin A, Yildirim C, Yuksel OH, Urkmez A. Treatment of ureteral catheter related symptoms; mirabegron versus tamsulosin/solifenacin combination: A randomized controlled trial. *Arch Esp Urol*. 2020 Jan;73(1):54-59. English, Spanish.
- [147] Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM, Radwan MH, El-Abd AS. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol*. 2021 Jun;39(6):2049-2054.
- [148] Gao ZW, Xin SY, Zhang JG, Ren XQ, Shang YF, Zhang W, Li HB, Xiao F, Shao CS. Efficacy of combination therapy of tamsulosin and solifenacin for mild and moderate benign prostatic hyperplasia with overactive bladder. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014 Mar;20(3):239-43. Chinese.
- [149] Sakalis V., Vouros I., Salpiggidis G., Apostolidis A. Combination therapy of tamsulosin with solifenacin reduces prostate vascular density while tamsulosin monotherapy increases prostate perfusion in patients with predominately storage luts: Results of a pilot study. *Neurourology and Urodynamics* 2017 36 Supplement 3 (S249-S250).
- [150] Kim SW, Park NC, Lee SW, Yang DY, Park JK, Moon DG, Yang SK, Lee SW, Moon KH, Ahn TY, Kim SW, Park K, Min KS, Ryu JK, Son H, Jung J, Hyun JS. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination Therapy of Tamsulosin and Tadalafil for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: Results of a Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled Trial. *J Sex Med*. 2017 Aug;14(8):1018-1027.
- [151] Jin BH, Yoo BW, Oh ES, Yang S, Jung J, Park MS. Pharmacokinetics and safety profiles of tadalafil/tamsulosin HCL fixed-dose combination capsule under fasted and fed condition in healthy volunteers. *Translational and Clinical Pharmacology* 2016 24:4 (175-182).
- [152] Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M, Bolong D, Davies LN, Dahler E, Snijder R, Stroosma O, Verheggen F, Newgreen D, Bosman B, Vande Walle J. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies. *J Pediatr Urol*. 2020 Apr;16(2):180.e1-180.e8.
- [153] Pollack MH, Reiter S, Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry Med*. 1992;22(4):305-27.
- [154] Wu JP, Peng L, Zeng X, Li H, Shen H, Luo DY. Is imidafenacin an alternative to current antimuscarinic drugs for patients with overactive bladder syndrome? *Int Urogynecol J*. 2021 May;32(5):1117-1127.
- [155] Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12(12):CD012390.

- [156] Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb;21(1):56-83.
- [157] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02972268>
- [158] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05494567>
- [159] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02494349>
- [160] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02827578>
- [161] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180997>
- [162] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001268-57/CZ>
- [163] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715024>

Dotyczące przestrzegania zaleceń

- [164] Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski RR, Cardozo L, Subramanian D, Coyne KS. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int J Clin Pract*. 2011 May;65(5):567-85.
- [165] Maruenda J, Bhatnagar V, Lowenthal DT. Hypertension in the elderly with coexisting benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999 Mar;53(3 Suppl 3a):7-12; discussion 12-3, 41-2.
- [166] Emberton M. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia: physician and patient preferences and satisfaction. *Int J Clin Pract*. 2010 Sep;64(10):1425-35.
- [167] Mankowski C, Ikenwilo D, Heidenreich S, Ryan M, Nazir J, Newman C, Watson V. Men's preferences for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A discrete choice experiment. *Patient Preference and Adherence* 2016 10 (2407-2417).
- [168] Bowditch S, McCrean C, Arbe E, Nazir J. Estimating the economic benefit of treatment with alpha-blocker plus antimuscarinic as a fixed-dose combination (FDC) tablet versus concomitant combination therapy (CCT) in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Value in Health* 2017 20:9 (A489).
- [169] Barkin J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:483-90.
- [170] Ahn ST, Lee DH, Jeong HG, Kim JW, Oh MM, Park HS, Moon DG. Treatment persistence with a fixed-dose combination of tadalafil (5 mg) and tamsulosin (0.4 mg) and reasons for early discontinuation in patients with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Investig Clin Urol*. 2020 Jan;61(1):81-87.
- [171] Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621-38.
- [172] Chapple CR, Nitti VW, Khullar V, Wyndaele JJ, Herschorn S, van Kerrebroeck P, Blauwet MB, Siddiqui E. Onset of action of the β 3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in Phase II and III clinical trials in patients with overactive bladder. *World J Urol*. 2014 Dec;32(6):1565-72.
- [173] Weber AM, Walters MD. Burch procedure compared with sling for stress urinary incontinence: a decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2000 Dec;96(6):867-73.
- [174] Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001535.
- [175] Ostaszkievicz J, Johnston L, Roe B. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(2):CD002801.
- [176] Trock BJ, Brotzman M, Utz WJ, Ugarte RR, Kaplan SA, Larson TR, Blute ML, Roehrborn CG, Partin AW. Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia results at three months through four years. *Urology*. 2004 Apr;63(4):716-21.
- [177] Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Mar;4(1):14-24.
- [178] Dumoulin C. Postnatal pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary incontinence: where do we stand? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Oct;18(5):538-43.

- [179] Schelin S, Geertsen U, Walter S, Spångberg A, Duelund-Jacobsen J, Krøyer K, Hjertberg H, Vatne V, Richthoff J, Nordling J. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology*. 2006 Oct;68(4):795-9.
- [180] Cambio AJ, Evans CP. Minimising postoperative incontinence following radical prostatectomy: considerations and evidence. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):903-13; discussion 913.
- [181] Hay-Smith J, Mørkved S, Fairbrother KA, Herbison GP. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD007471.
- [182] Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD009508.
- [183] Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD006857.
- [184] Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD007471.
- [185] Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD003193.
- [186] Bakali E, Buckley BS, Hilton P, Tincello DG. Treatment of recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic suburethral tape surgery in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD009407.
- [187] Flanagan L, Roe B, Jack B, Shaw C, Williams KS, Chung A, Barrett J. Factors with the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes. *J Adv Nurs*. 2014 Mar;70(3):476-96.
- [188] Barkin J, Diles D, Franks B, Berner T. Alpha blocker monotherapy versus combination therapy with antimuscarinics in men with persistent LUTS refractory to alpha-adrenergic treatment: patterns of persistence. *Can J Urol*. 2015 Aug;22(4):7914-23

I. Opracowania (badania) wtórne wykluczone z analizy

- [189] Dimitropoulos K, Gravas S. Fixed-dose combination therapy with dutasteride and tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2016 Feb;8(1):19-28.
- [190] Giannitsas K, Athanasopoulos A. Male overactive bladder: pharmacotherapy for the male. *Curr Opin Urol*. 2013 Nov;23(6):515-9.
- [191] Romancik M, Pandian S, Drake MJ. Tamsulosin/solifenacin fixed-dose combination tablet for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Drugs Today (Barc)*. 2014 Dec;50(12):803-11.
- [192] Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015 Sep;44(5):745-55.
- [193] Franco JV, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, Garrote V, Vietto V. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 6;10(10):CD012552.
- [194] Bortnick E, Brown C, Simma-Chiang V, Kaplan SA. Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. *Ther Adv Urol*. 2020 May 27;12:1756287220929486.
- [195] Yamada S, Ito Y, Tsukada H. α 1-Adrenoceptors and muscarinic receptors in voiding function - binding characteristics of therapeutic agents in relation to the pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;72(2):205-17.
- [196] Kang TW, Kim SJ, Chang KD, Kim MH, Chung HC. Effect of the symptom-based alpha-blocker treatment on lower urinary tract symptoms in women: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Urol*. 2021 Oct 26;13:17562872211053679.
- [197] Iacovelli V, Panicker JN, Sakakibara R, Brushini H. Management of filling phase lower urinary tract symptoms in patients with parkinson's disease: a systematic review. *August 2016Neurourology and Urodynamics* 35:S168-S169.
- [198] De Nunzio C, Tubaro A. Benign prostatic hyperplasia in 2014: Innovations in medical and surgical treatment. *Nat Rev Urol*. 2015 Feb;12(2):76-8.

- [199] Gadzhieva ZK, Kazilov YB. Validation of the combined medical therapy for LUTS using 1-adrenergic blockers and M-cholinoblockers. *Urologiia*. 2016 Feb;(1):91-98. Russian.
- [200] Carrero-López VM, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urol Esp*. 2016 Jun;40(5):288-94. English, Spanish.
- [201] Krivoborodov GG, Tur EI. Comprehensive pharmacologic management of overactive bladder. *Urologiia*. 2017 Apr;(1):82-88. Russian.
- [202] Gadzhieva ZK, Kazilov YB. New opportunities to treat combined luts in patients with benign prostatic hyperplasia premises and advantages. *Urologiia*. 2017 Apr;(1):95-102. Russian.
- [203] Gadzhieva ZK, Gazimiev MA, Kazilov YB, Grigoryan VA. The combined symptoms of male lower urinary tract: current treatment options. *Urologiia*. 2018 Oct;(4):135-141. Russian.
- [204] Wang J, Zhang X, Zhang T, Mu J, Bai B, Lei Y. The role of solifenacin, as monotherapy or combination with tamsulosin in ureteral stent-related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2017 Nov;35(11):1669-1680.
- [205] Jian Z, Chen Y, Liu Q, Liao B, Yang T, Li H, Wang K. Combination of solifenacin and tamsulosin may provide additional beneficial effects for ureteral stent-related symptoms-outcomes from a network meta-analysis. *World J Urol*. 2019 Feb;37(2):289-297.
- [206] Hwang EC, Gandhi S, Jung JH, Imamura M, Kim MH, Pang R, Dahm P. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 11;10(10):CD007360.
- [207] Chen YB, Gao L, Jiang Q, Ran K, Luo RT. Tamsulosin Monotherapy Is Effective in Reducing Ureteral Stent-related Symptoms: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Curr Med Sci*. 2019 Oct;39(5):707-718.
- [208] Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Apr;65(4):487-507.
- [209] Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, Ollairo PL. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 06 August 2014.
- [210] Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 16;11(11):CD010060.
- [211] Silva V, Grande AJ, Peccin MS. Physical activity for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 6;4(4):CD012044.
- [212] Hsu FC, Weeks CE, Selph SS, Blazina I, Holmes RS, McDonagh MS. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2019 Oct;30(10):1603-1617.
- [213] Hou WH, Lin PC, Lee PH, Wu JC, Tai TE, Chen SR. Effects of extracorporeal magnetic stimulation on urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2020 Sep;76(9):2286-2298.
- [214] Dumoulin C, Hay-Smith EJ, Mac Habée-Séguin G. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 14;(5):CD005654. d
- [215] Kotecha P, Sahai A, Malde S. Use of Duloxetine for Postprostatectomy Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2021 May;7(3):618-628.
- [216] Chen Q, Mao Y, Zhou H, Tang S. Discontinuation Rates of Tadalafil Alone and in Combination with α -Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms with or without Coexisting Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022 Nov 3;2022:9298483.
- [217] Akkoc Y. Efficacy and safety of mirabegron for treatment of neurogenic detrusor overactivity in adults with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review. *Spinal Cord*. 2022 Oct;60(10):854-861.
- [218] Castellani D, Rubilotta E, Fabiani A, Maggi M, Wroclawski ML, Teoh JY, Pirola GM, Gubbiotti M, Pavia MP, Gomez-Sancha F, Galosi AB, Gauhar V. Correlation Between Transurethral Interventions and Their Influence on Type and Duration of Postoperative Urinary Incontinence: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Endourol*. 2022 Oct;36(10):1331-1347.

- [219] Todhunter-Brown A, Hazelton C, Campbell P, Elders A, Hagen S, McClurg D. Conservative interventions for treating urinary incontinence in women: an Overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 2;9(9):CD012337.
- [220] Braga A, Caccia G, Papadia A, Treglia G, Castronovo F, Salvatore S, Torella M, Ghezzi F, Serati M. Urethral bulking agents for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2022 Sep;163:28-37.
- [221] Bates AS, Martin RM, Terry TR. Complications following artificial urinary sphincter placement after radical prostatectomy and radiotherapy: a meta-analysis. *BJU Int.* 2015 Oct;116(4):623-33.
- [222] Franzen K, Andersson G, Odeberg J, Midlöv P, Samuelsson E, Stenzelius K, Hammarström M. Surgery for urinary incontinence in women 65 years and older: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2015 Aug;26(8):1095-102.
- [223] Chapple C, Oelke M, Kaplan SA, Scholfield D, Arumi D, Wagg AS. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jun;31(6):1201-43.
- [224] Zeleke BM, Davis SR, Fradkin P, Bell RJ. Vasomotor symptoms and urogenital atrophy in older women: a systematic review. *Climacteric.* 2015 Apr;18(2):112-20.
- [225] Wagg AS, Newman DK, Leichsenring K, van Houten P. Developing an internationally-applicable service specification for continence care: systematic review, evidence synthesis and expert consensus. *PLoS One.* 2014 Aug 14;9(8):e104129.
- [226] van der Ploeg JM, van der Steen A, Oude Rengerink K, van der Vaart CH, Roovers JP. Prolapse surgery with or without stress incontinence surgery for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2014 Apr;121(5):537-47.
- [227] Lieberman E, O'donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Nature):S31-68.
- [228] Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):83-8.
- [229] Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(7):674-83; discussion 684.
- [230] Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):835-41.
- [231] Tulikangas PK, Ayers A, O'Sullivan DM. A meta-analysis comparing trials of antimuscarinic medications funded by industry or not. *BJU Int.* 2006 Aug;98(2):377-80.
- [232] Yap TL, Cromwell DC, Emberton M. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int.* 2007 Jan;99(1):9-16.
- [233] Roe B, Milne J, Ostaszkiwicz J, Wallace S. Systematic reviews of bladder training and voiding programmes in adults: a synopsis of findings on theory and methods using metastudy techniques. *J Adv Nurs.* 2007 Jan;57(1):3-14.
- [234] Wagg A, Bunn F. Unassisted pelvic floor exercises for postnatal women: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2007 Jun;58(5):407-17.
- [235] Press JZ, Klein MC, Kaczorowski J, Liston RM, von Dadelszen P. Does cesarean section reduce postpartum urinary incontinence? A systematic review. *Birth.* 2007 Sep;34(3):228-37.
- [236] Bergmann M, Corigliano T, Ataia I, Renella R, Simonetti GD, Bianchetti MG, von Vigier RO. Childhood extraordinary daytime urinary frequency-a case series and a systematic literature review. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr;24(4):789-95.
- [237] Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, Denys P, De Seze M, Haab F, Karsenty G, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Soler JM, Saussine C. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol.* 2009 Jun;5(3):156-64.
- [238] Irwin DE, Milsom I, Chancellor MB, Kopp Z, Guan Z. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: a systematic review. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):532-43.

- [239] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehr M, Schünemann HJ, Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*. 2011 Feb 23;6(2):e16718.
- [240] Jain P, Jirschele K, Botros SM, Latthe PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2011 Aug;22(8):923-32.
- [241] Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19;156(12):861-74, W301-10.
- [242] Kawasaki A, Wu JM, Amundsen CL, Weidner AC, Judd JP, Balk EM, Siddiqui NY. Do urodynamic parameters predict persistent postoperative stress incontinence after midurethral sling? A systematic review. *Int Urogynecol J*. 2012 Jul;23(7):813-22.
- [243] Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):104-13. d
- [244] Bø K, Hilde G. Does it work in the long term? A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2013 Mar;32(3):215-23.
- [245] Mehta S, Hill D, McIntyre A, Foley N, Hsieh J, Ethans K, Teasell RW, Loh E, Welk B, Wolfe D. Meta-analysis of botulinum toxin A detrusor injections in the treatment of neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Aug;94(8):1473-81.
- [246] Mørkved S, Bø K. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy and after childbirth on prevention and treatment of urinary incontinence: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2014 Feb;48(4):299-310.
- [247] Goldman HB, Wyndaele JJ, Kaplan SA, Wang JT, Ntanios F. Defining response and non-response to treatment in patients with overactive bladder: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar;30(3):509-26.
- [248] Banapour P, Patel N, Kane CJ, Cohen SA, Parsons JK. Robotic-assisted simple prostatectomy: a systematic review and report of a single institution case series. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Mar;17(1):1-5.

Dotyczące przestrzegania zaleceń

- [249] De Nunzio C, Presicce F, Lombardo R i wsp. Patient centred care for the medical treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic obstruction: a key point to improve patients' care - a systematic review. *BMC Urol*. 2018;18(1):62.
- [250] Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol*. 2014 Apr;191(4):1003-8.
- [251] Song YS, Lee HY, Park JJ, Kim JH. Persistence and Adherence of Anticholinergics and Beta-3 Agonist for the Treatment of Overactive Bladder: Systematic Review and Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Jun;205(6):1595-1604.
- [252] Yeowell G, Smith P, Nazir J, Hakimi Z, Siddiqui E, Fatoye F. Real-world persistence and adherence to oral antimuscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2018 Nov 21;8(11):e021889.
- [253] Chen Q, Mao Y, Zhou H, Tang S. Discontinuation Rates of Tadalafil Alone and in Combination with α -Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms with or without Coexisting Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022 Nov 3;2022:9298483.

15. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.	38
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.	39
Tabela 3. Klasyfikacja rozrostu gruczołu krokowego wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [69].	49
Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych, w tym objawów w fazie napelniania i opróżniania pęcherza u mężczyzn – wyniki badania LUTS Polska [66].	52
Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 (rozrost gruczołu krokowego) w latach 2018-2021 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [67].	53
Tabela 6. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu rozrostu gruczołu krokowego (stan na lipiec 2023) [49].	56
Tabela 7. Zestawienie opcji terapeutycznych zawierających solifenacynę w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, będących jedynym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (stan na lipiec 2023) [49].	58
Tabela 8. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne] dotyczących interwencji wnioskowanej (produktu złożonego: solifenacyna/tamsulosyna) oraz komparatora (solifenacyna i tamsulosyna podawane w postaci oddzielnych tabletek) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.	62
Tabela 9. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących przestrzegania zaleceń medycznych w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych.	66
Tabela 10. Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α-bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32].	67
Tabela 11. Czas do odstawienia leczenia podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α-bloker i solifenacynę/lub oba leki w osobnych produktach w porównaniu do terapii zawierającej inne leki antymuskarynowe, przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32].	68
Tabela 12. Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α-bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [33]^.....	70
Tabela 13. Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie solifenacyny i tamsulosyny przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [33]^.....	71
Tabela 14. Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera i inhibitora 5α-reduktazy przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [34]^.....	72
Tabela 15. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie NEPTUNE [1]-[10].	76
Tabela 16. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17].	78
Tabela 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [1], [9].	80
Tabela 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [1], [9].	81
Tabela 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym	

rozrostem gruczołu krokowego – wynik w Całkowitym Wskaźniku Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [1], [4], [9].....	82
Tabela 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik w Całkowitym Wskaźniku Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [1], [9].	83
Tabela 21. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS [1], [9].	84
Tabela 22. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu oceniany w kwestionariuszu IPSS [1], [9].	85
Tabela 23. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [1].....	85
Tabela 24. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [1].	86
Tabela 25. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [1], [5], [9].	88
Tabela 26. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [1], [5], [9].	90
Tabela 27. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące jakości życia [1], [9].	92
Tabela 28. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące jakości życia [1], [9].	93
Tabela 29. Liczba i odsetek mężczyzn wykazujących poprawę na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L i OAB-5D dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7]^.....	99
Tabela 30. Liczba i odsetek mężczyzn wykazujących poprawę na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L i OAB-5D dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7]^.....	99
Tabela 31. Analiza odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – częstość mikcji, wynik całkowity w skali TUFS, ogólne objawy odnośnie pęcherza moczowego w skali PGI i ogólny stan zdrowia w skali PGI – poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie [6]^.....	102
Tabela 32. Analiza odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – częstość mikcji, wynik całkowity w skali TUFS, ogólne objawy odnośnie pęcherza moczowego i ogólny stan zdrowia w skali PGI – poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie [6]^.....	103
Tabela 33. Analiza podwójnej odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6]^.....	104

Tabela 34. Analiza podwójnej odpowiedzi na leczenie dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6]^.....	105
Tabela 35. Zmiana dawkowania w czasie otwartego badania NEPTUNE II, podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.....	106
Tabela 36. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [11], [16], [17]^.....	107
Tabela 37. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS) [11], [16], [17]^.....	108
Tabela 38. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – wynik cząstkowy dotyczący gromadzenia moczu w pęcherzu i mikcji oceniany w kwestionariuszu IPSS [11], [16]^.....	109
Tabela 39. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [11], [16]^.....	110
Tabela 40. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – parametry oceny jakości życia [11], [16]^.....	112
Tabela 41. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – składowe parametry kwestionariusza EQ-5D [11], [16]^.....	113
Tabela 42. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1]......	116
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1].....	118
Tabela 44. Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1]......	120
Tabela 45. Zmiana maksymalnego przepływu moczu pomiędzy wartością wyjściową a wartością mierzoną w ostatnim dniu badania podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [1]......	120
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [16], [17]^.....	121
Tabela 47. Objętość moczu pozostała po mikcji podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.....	122
Tabela 48. Maksymalna i średnia szybkość przepływu moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11]^.....	123

Tabela 49. Liczba pacjentów doświadczających epizodów zatrzymania moczu lub ostrego zatrzymania moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [15]^.	124
Tabela 50. Czynniki ryzyka związane z pojawieniem się ostrego zatrzymania moczu/zatrzymania moczu podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [11], [15]^.	126
Tabela 51. Podsumowanie wyników z abstraktów konferencyjnych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w przypadku pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	127
Tabela 52. Opis metod przeprowadzenia badania o akronimie EUROPA [18]-[19].	129
Tabela 53. Średni wynik w podskali objawów w kwestionariuszu OAB-q przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych [18]^.	131
Tabela 54. Nasilenie objawów w kwestionariuszu IPSS od wartości wyjściowej do wartości raportowanej w okresie 40. – 52. tygodnia leczenia przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych [18]^.	131
Tabela 55. Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-q i w podskalach kwestionariusza OAB-q od wartości wyjściowej do wartości raportowanej w okresie 40. – 52. tygodnia leczenia przy stosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych [18]^.	133
Tabela 56. Zadowolenie z leczenia oceniane w wizualnej skali analogowej (TS-VAS) przy stosowaniu produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [18]^.	134
Tabela 57. Stan zdrowia oceniany w wizualnej skali analogowej EQ-VAS przy stosowaniu produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [18]^.	134
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [18]-[19]^.	136
Tabela 59. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg względem komparatora, w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych, spowodowane łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.	139
Tabela 60. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych zrekrutowanych do badań NEPTUNE [1]-[10] i Kaplan i wsp. 2009/2013 [20]-[21].	143
Tabela 61. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS [1], [9], [20]-[21]^.	147
Tabela 62. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu [1], [9], [20]-[21]^.	148
Tabela 63. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji [1], [9], [20]-[21]^.	149

Tabela 64. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin [1], [9], [20]-[21]^.....	150
Tabela 65. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin [1], [9], [20]-[21]^.....	151
Tabela 66. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny jako wspólnego komparatora) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych [1], [20]-[21]^.....	152
Tabela 67. Charakterystyka badania klinicznego wykluczonego z zasadniczej części analizy dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa solifenacyny i tamsulosyny w populacji pacjentów cierpiących objawy ze strony dolnych dróg moczowych...	155
Tabela 67. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną oraz komparatora (solifenacyny i tamsulosyny podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej).	207
Tabela 68. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).	208
Tabela 69. Strategia i wyniki wyszukiwania badań/opracowań wtórnych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych stosowanych w terapii rozrostu gruczołu krokowego, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na wyniki terapii (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).	210
Tabela 70. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).....	212
Tabela 71. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji (opracowań wtórnych) w oparciu o pełne teksty.	219
Tabela 72. Przyczyny wykluczenia publikacji (badań pierwotnych) z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	220
Tabela 73. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty dotyczące przestrzegania zaleceń przez pacjentów.	220
Tabela 74. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu solifenacyny i tamsulosyny w odrębnych produktach.	222
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie NEPTUN [1]-[10].	233
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17].	233
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie EUROPA [18]-[19].	234
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie SATURN [24]-[33].	235
BMI – wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>). Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20], [21].	236
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Drake i wsp. 2017 [34]*.....	237
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Landeira i wsp. 2020 [35].....	237
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Eisen i wsp. 2020 [36].....	239
Tabela 83. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu solifenacyny i tamsulosyny w odrębnych produktach.....	241
Tabela 84. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie solifenacyny i tamsulosyny w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych.....	256

Tabela 85. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem dutasteredu i tamsulosyny [35].	271
Tabela 86. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem solifenacyny i tamsulosyny, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 21 lutego 2023 roku.....	279
Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NEPTUNE [1]-[10].	286
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SATURN [22]-[31].	286
Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20], [21].	287
Tabela 90. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	288
Tabela 91. Ocena jakości badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17] i EUROPA [18]-[19] i zgodnie z kryteriami NICE.	290
Tabela 92. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.	291
Tabela 93. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.	295
Tabela 94. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.	300
Tabela 95. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	305
Tabela 96. Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) i ocena jakości życia.	305
Tabela 97. Nasilenie dolegliwości u chorych na BPH, na podstawie indeksu IPSS QoL [2].....	306
Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	307
Tabela 99. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [45].	308
Tabela 100. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	309
Tabela 101. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	310
Tabela 102. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	310
Tabela 103. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.....	311
Tabela 104. Formularz ekstrakcji danych z badań.	312

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną w leczeniu pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.	213
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną w leczeniu pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.....	215
Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.	217
Schemat 4. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.	218

Spis wykresów

Wykres 1. Średnia skorygowana zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w całkowitym wyniku kwestionariusza Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. * $p < 0,05$ w porównaniu z placebo; *** $p < 0,001$ w porównaniu z placebo; †† $p = 0,001$ w porównaniu z TOCAS; ‡ równoważność (<i>non-inferiority</i>) w porównaniu z TOCAS została wykazana przez FDC ($p = 0,001$, z korektą krotności) [1].	80
Wykres 2. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku Całkowitego Wskaźnika Piłności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFs). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC –	

produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. ***p<0,001 w porównaniu z placebo; † p<0,05 w porównaniu z TOCAS [1].	82
Wykres 3. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku cząstkowym dotyczącym gromadzenia moczu w pęcherzu, ocenianym w kwestionariuszu IPSS. TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. **p<0,01 w porównaniu z placebo; ***p<0,001 w porównaniu z placebo; † p<0,05 w porównaniu z TOCAS [1].....	84
Wykres 4. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w wyniku częstości oddawania moczu (mikcji). TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. **p<0,01 w porównaniu z placebo; ***p<0,001 w porównaniu z placebo; ††† p<0,001 w porównaniu z TOCAS [1].....	87
Wykres 5. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia w średniej objętości moczu wydalanej na mikcję. TOCAS – monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg; FDC – produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg. ***p<0,001 w porównaniu z placebo; ††† p<0,001 w porównaniu z TOCAS [1].	88
Wykres 6. Odsetek pacjentów bez problemów w poszczególnych domenach dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. <i>Mobility</i> – mobilność; ang. <i>Self-care</i> – samoopieka; ang. <i>Usual Activities</i> – codzienne czynności; ang. <i>Pain/Discomfort</i> – ból/dyskomfort; ang. <i>Anxiety/Depression</i> – niepokój/depresja) zgłaszanych w kwestionariuszu EQ-5D-3L na początku i w 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szary słupek) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny słupek) i placebo (biały słupek) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].	95
Wykres 7. Średnia zmiana w wyniku EQ-5D-3L w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szara kropka) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny kwadrat) i placebo (biały romb) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].....	96
Wykres 8. Odsetek mężczyzn bez problemów w poszczególnych domenach dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. <i>Urge</i> – parcie; ang. <i>Urine Loss</i> – utrata moczu; ang. <i>Sleep</i> – sen; ang. <i>Coping</i> – radzenie sobie; ang. <i>Concern</i> – zaniepokojenie) ocenianej w OAB-5D na początku i w 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szary słupek) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny słupek) i placebo (biały słupek) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].....	97
Wykres 9. Średnia zmiana w wyniku OAB-5D w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia dla produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (FDC, szara kropka) w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii (TOCAS, czarny kwadrat) i placebo (biały romb) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [7].....	98
Wykres 10. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do wartości zmierzonej w ostatnim dniu leczenia w badaniu NEPTUNE II: (A) łącznie, gromadzenie moczu w pęcherzu i mikcja w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS); (B) wynik Całkowitego Wskaźnika Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUF5). Spadek średniej wartości w kwestionariuszu IPSS, wyników cząstkowych w kwestionariuszu IPSS lub wartości mierzonej w skali TUF5 wskazuje na poprawę objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS obejmował siedem pytań, trzy do oceny wyniku podrzędnego gromadzenia moczu i cztery do mikcji. Wykresy oparte są na statystykach opisowych [11].	108
Wykres 11. Średnia ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia w zależności od czasu trwania leczenia dla (A) kwestionariusza nadreaktywnego pęcherza (OAB-q) ogółem i dla wyników cząstkowych oraz (B) ocen objawów dokuczliwych w kwestionariuszu OAB-q. Wzrost punktacji w domenach związanych z radzeniem sobie (ang. <i>Coping</i>), zaniepokojeniem (ang. <i>Concern</i>), snem (ang. <i>Sleep</i>) i interakcjami społecznymi (ang. <i>Social</i>) w skali OAB-q i spadek ogólnego wyniku objawów dokuczliwych wskazują na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. Wykresy oparte są na statystykach opisowych [11].	111

Wykres 12. Skumulowana częstość występowania ostrego zatrzymania moczu (A) i zatrzymania moczu (B) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg lub 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [15]^.	
Wykres 13. Wyniki w podskali objawów w kwestionariuszu OAB-q. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartyłowy (ramka), rozstęp (wąsy, ang. <i>whiskers</i>) i wartości odstające (kółka, ang. <i>circles</i>). OAB-q - kwestionariusz Pęcherza Nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder Questionnaire</i>) [18]-[19].	125
Wykres 14. Wyniki w kwestionariuszu IPSS podczas każdej wizyty. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartyłowy (ramka), rozstęp (wąsy, ang. <i>whiskers</i>) i wartości odstające (kółka, ang. <i>circles</i>). IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System</i>); <i>Storage</i> – objawy związane z gromadzeniem moczu w pęcherzu; <i>Voiding</i> – mikcja; QoL - jakość życia.	132
Wykres 15. Wyniki całkowite dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem i wyniki podskali dla niepokoju (ang. <i>OAB-q Concern</i>), dla radzenia sobie (ang. <i>OAB-q Coping</i>), dla snu (ang. <i>OAB-q Sleep</i>) i dla interakcji społecznych (ang. <i>OAB-q Social Interaction</i>) na koniec badania. Wykresy pudełkowe przedstawiają medianę i rozstęp międzykwartyłowy (ramka), rozstęp (wąsy, ang. <i>whiskers</i>) i wartości odstające (kółka, ang. <i>circles</i>). HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>); OAB-q - Kwestionariusz Pęcherza Nadreaktywnego (ang. <i>Overactive Bladder Questionnaire</i>).	133
Wykres 16. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) całkowitego wyniku w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>).	281
Wykres 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) wyniku cząstkowego w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>) dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu.	281
Wykres 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) wyniku cząstkowego w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>) dotyczącego mikcji.	282
Wykres 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin.	282
Wykres 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin.	283
Wykres 21. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – dowolne zdarzenia niepożądane.	283

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wykres 22. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	284
Wykres 23. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – suchość w jamie ustnej.	284
Wykres 24. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zaparcia.	285
Wykres 25. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zatrzymanie moczu.	285

16. ANEKS

16.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Solitombo® (preparat złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg w połączeniu z tamsulosyną w dawce 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu do politerapii solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, przyjmowanymi w postaci oddzielnych tabletek.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [44] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 97%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 30.07-05.08.2019 (data ostatniego wyszukania: 05.08.2019 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż wyżej wymienione, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w listach bibliograficznych odnalezionych opracowań.

16.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W czasie przeszukiwania ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej (technologia opcjonalna zawiera takie same substancje czynne jak analizowana interwencja).

Tabela 68. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną oraz komparatora (solifenacyny i tamsulosyny podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej).

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Benign prostatic hyperplasia OR benign prostate hyperplasia OR BPH OR prostatic hyperplasia OR prostate hyperplasia OR prostatic adenoma OR prostatic adenomas OR prostatic hypertrophy OR prostate hyperthrophia OR prostate hyperthrophy OR prostate enlargement OR lower urinary tract symptom OR LUTS OR lower urinaru tract symptoms</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (produkt złożony: solifenacyna + tamsulosyna) / komparator (technologia opcjonalna) - solifenacyna i tamsulosyna stosowane w postaci osobnych tabletek	<i>Słowa kluczowe dotyczące substancji czynnych takie same dla interwencji wnioskowanej i komparatora: ((solifenacin OR solifenacin succinate OR YM 905 OR YM-905 OR YM905 OR Vesicare) AND (tamsulosin OR tamsulosin hydrochloride OR LY 253352 OR LY-253352 OR LY253352 OR YM 617 OR YM-617 OR YM617 YM 12617 OR YM12617 OR Flomax)) OR (Solitombo OR Vesomni OR Urizia OR Volutsa)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 69. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Benign prostatic hyperplasia OR benign prostate hyperplasia OR BPH^{1,3}</i> <i>'benign prostatic hyperplasia'/exp OR 'benign prostatic hyperplasia' OR (benign AND prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia)) OR 'benign prostate hyperplasia'/exp OR 'benign prostate hyperplasia' OR (benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia)) OR bph²</i>	34 446	55 979	3 740
#2	<i>prostatic hyperplasia OR prostate hyperplasia^{1,3}</i> <i>prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR (('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia))²</i>	31 176	29 808	3 823
#3	<i>prostatic adenoma OR prostatic adenomas^{1,3}</i> <i>prostatic AND ('adenoma'/exp OR adenoma) OR (prostatic AND adenomas)²</i>	31 064	2 708	271
#4	<i>prostatic hypertrophy OR prostate hyperthrophia OR prostate hypertrophy OR prostate enlargement^{1,3}</i> <i>prostatic AND hypertrophy OR (prostate AND hyperthrophia) OR (prostate AND hypertrophy) OR (prostate AND enlargement)²</i>	33 147	30 816	2 318
#5	<i>lower urinary tract symptom OR LUTS OR lower urinary tract symptoms^{1,3}</i> <i>'lower urinary tract symptom'/exp OR 'lower urinary tract symptom' OR (lower AND urinary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('symptom'/exp OR symptom)) OR 'luts'/exp OR luts OR 'lower urinary tract symptoms'/exp OR 'lower urinary tract symptoms' OR (lower AND urinary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('symptoms'/exp OR symptoms))²</i>	54 078	30 284	4 200
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	85 951	81 111	7 261
Interwencja wnioskowana/komparator (produkt złożony: solifenacyna + tamsulosyna/osobne tabletki: solifenacyna, tamsulosyna)				
#7	<i>solifenacin OR solifenacin succinate^{1,3}</i> <i>'solifenacin'/exp OR solifenacin OR 'solifenacin succinate'/exp OR 'solifenacin succinate' OR (('solifenacin'/exp OR solifenacin) AND ('succinate'/exp OR succinate))²</i>	855	2 882	652
#8	<i>YM 905 OR YM-905 OR YM905^{1,3}</i> <i>ym AND 905 OR 'ym 905' OR ym905²</i>	555	2 792	37
#9	<i>Vesicare^{1,2,3}</i>	856	2 773	61
#10	#7 OR #8 OR #9	857	2 905	677
#11	<i>tamsulosin OR tamsulosin hydrochloride^{1,3}</i> <i>'tamsulosin'/exp OR tamsulosin OR 'tamsulosin hydrochloride'/exp OR 'tamsulosin hydrochloride' OR (('tamsulosin'/exp OR tamsulosin) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride))²</i>	2 193	7 445	1 557
#12	<i>LY 253352 OR LY-253352 OR LY253352^{1,3}</i> <i>ly AND 253352 OR 'ly 253352' OR ly253352²</i>	2 188	7 187	0
#13	<i>YM 617 OR YM-617 OR YM617^{1,3}</i>	2 197	7 216	27

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>ym AND 617 OR 'ym 617' OR ym617²</i>			
#14	<i>YM 12617 OR YM12617 OR Flomax^{1,3}</i> <i>ym AND 12617 OR ym12617 OR flomax²</i>	2 235	7 203	22
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2 246	7 485	1 585
#16	<i>Solitombo OR Vesomni OR Urizia OR Volutsa^{1,2,3}</i>	3	14	0
#17	#10 AND #15	94	482	123
#18	#17 OR #16	95	483	123
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana/komparator (produkt złożony: solifenacyna + tamsulosyna/solifenacyna i tamsulosyna w odrębnych tabletkach)				
#19	#6 AND #18	75	335	92
Razem (opracowania wtórne)				
#20	#19*	16	5	4
#21	#20^	12	5	-
Razem (pierwotne badania kliniczne)				
#22	#19**	30	140	84
#23	#22^	27	139	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/!im NOT [medline]/!im; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/!im NOT [medline]/!im; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched.

^ język: English, polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w leczeniu pacjentów z wnioskowanej populacji oraz jego przedłużoną fazę, oceniającą długoterminowe efekty kliniczne. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dedykowanych porównaniu efektów działania produktu złożonego z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg, będącą wybranym dla niego komparatorem, w związku z czym przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (tj. monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg).

Przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie medycznych baz danych w celu odnalezienia badań/opracowań dotyczących oceny nie tylko efektów klinicznych stosowania produktów złożonych w porównaniu do stosowania terapii skojarzonej, ale także badań, w których oceniano zależność/wpływ stosowania preparatów złożonych na poziom współpracy pacjent-lekarz oraz stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (określany za pomocą takich parametrów jak *adherence*, *compliance* i/lub

persistance), a tym samym na skuteczność stosowanej terapii. Dopuszczano włączenie badań dotyczących *adherence*, *compliance* i *persistence* w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w których stosowano inne leki niż wnioskowane, ale które dotyczyły porównania wspomnianych parametrów dla dowolnego produktu złożonego w porównaniu z jego składowymi stosowanymi w politerapii (oddzielnych produktów).

Tabela 70. Strategia i wyniki wyszukiwania badań/opracowań wtórnych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących oceny zależności między stosowaniem preparatów złożonych stosowanych w terapii rozrostu gruczołu krokowego, a stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, jak i jego wpływu na wyniki terapii (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed	Embase	Cochrane
#1	<i>Benign prostatic hyperplasia OR benign prostate hyperplasia OR BPH^{1,3}</i> <i>'benign prostatic hyperplasia'/exp OR 'benign prostatic hyperplasia' OR (benign AND prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia)) OR 'benign prostate hyperplasia'/exp OR 'benign prostate hyperplasia' OR (benign AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia)) OR bph²</i>	34 446	55 979	3 740
#2	<i>prostatic hyperplasia OR prostate hyperplasia^{1,3}</i> <i>prostatic AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia) OR (('prostate'/exp OR prostate) AND ('hyperplasia'/exp OR hyperplasia))²</i>	31 176	29 808	3 823
#3	<i>prostatic adenoma OR prostatic adenomas^{1,3}</i> <i>prostatic AND ('adenoma'/exp OR adenoma) OR (prostatic AND adenomas)²</i>	31 064	2 708	271
#4	<i>prostatic hypertrophy OR prostate hyperthrophia OR prostate hypertrophy OR prostate enlargement^{1,3}</i> <i>prostatic AND hypertrophy OR (prostate AND hyperthrophia) OR (prostate AND hypertrophy) OR (prostate AND enlargement)²</i>	33 147	30 816	2 318
#5	<i>lower urinary tract symptom OR LUTS OR lower urinary tract symptoms^{1,3}</i> <i>'lower urinary tract symptom'/exp OR 'lower urinary tract symptom' OR (lower AND urinary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('symptom'/exp OR symptom)) OR 'luts'/exp OR luts²</i>	54 078	30 284	4 200
#6	<i>Fixed dose combination OR FDC OR single pill combination^{1,3}</i> <i>fixed AND dose AND combination OR fdc OR (single AND pill AND combination)²</i>	13 4010	21 003	12 628
#7	<i>Compliance^{1,2,3}</i>	218 783	392 396	57 859
#8	<i>Adherence^{1,2,3}</i>	305 915	261 688	49 876
#9	<i>Persistence^{1,2,3}</i>	562 6948	141 732	48 491
#10	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</i>	85 951	81 111	7 261
#11	<i>#7 OR #8 OR #9</i>	1 017 111	704 257	94 076
Wyszukiwanie wpływu produktu złożonego na stopień przestrzegania zaleceń terapii u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego				
#12	<i>#6 AND #10 AND #11</i>	17	23	146
#13	<i>#12[^]</i>	16	22	-

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed	Embase	Cochrane
Wyszukiwanie wpływu stopnia przestrzegania zaleceń terapii u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego na wyniki terapii				
#14	#10 AND #11*	120	25	296
#15	#14^	115	25	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Word variations have been searched.
^ język: English, polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień współpracy i przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz ich wpływ na wyniki terapii.

16.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania połączenia solifenacyny z tamsulosyną. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: *American Urological Association* i *European Association of Urology*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 71. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2023 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	8
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	20
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	8
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	85
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>solifenacin</i>	5
	#2	<i>tamsulosin</i>	10
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>solifenacin /tamsulosin</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWiPB)	#1	<i>solifenacyna</i>	0
	#2	<i>solifenacin</i>	1
	#3	<i>tamsulosyna</i>	0
	#4	<i>tamsulosin</i>	1
Badania pierwotne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	102
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	26
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu/	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	4
American Urological Association; https://www.auanet.org/	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	48
European Association of Urology; https://uroweb.org/	#1	<i>solifenacin AND tamsulosin</i>	4

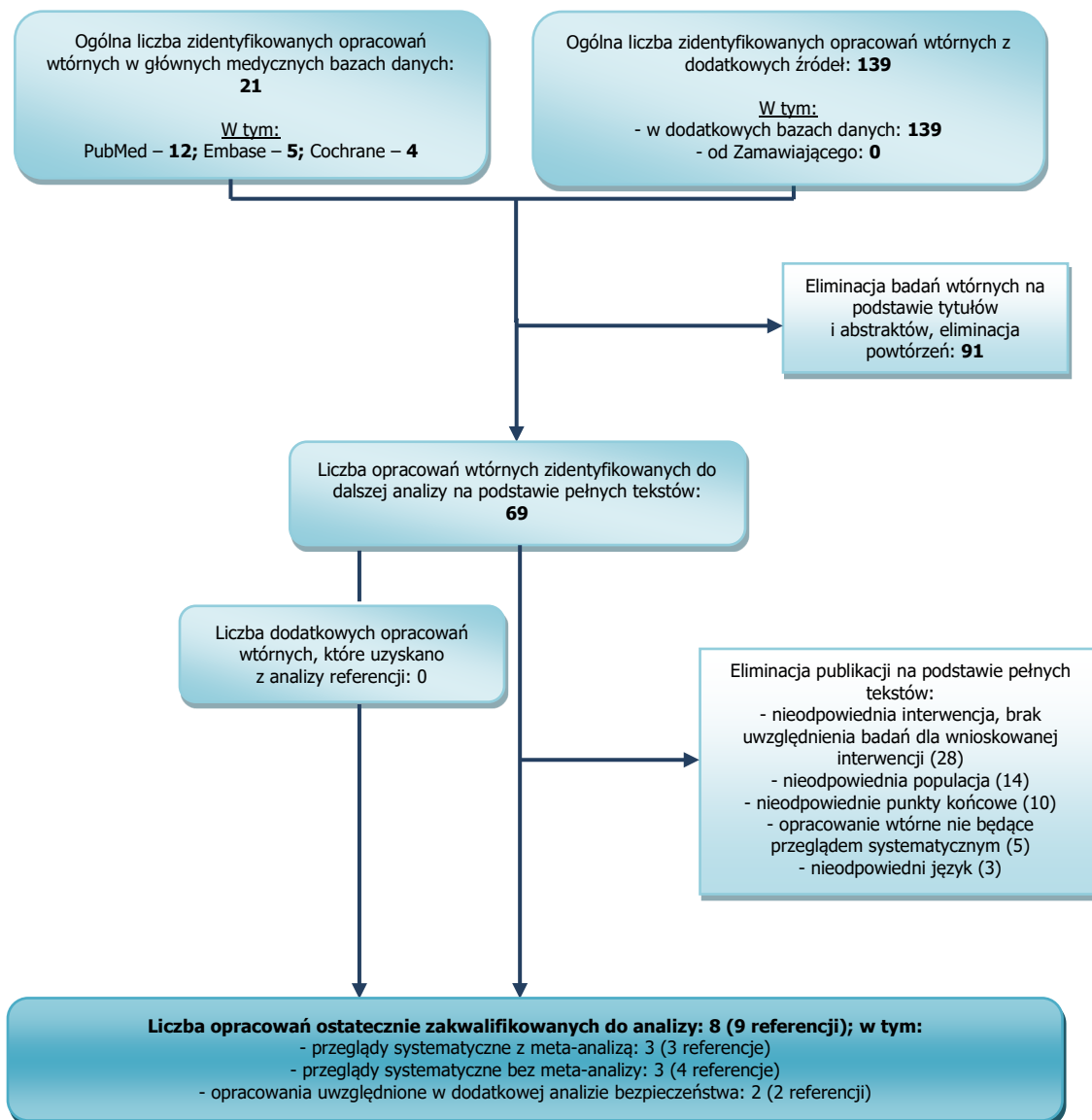
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

16.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez

PubMed, Embase i Cochrane), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną

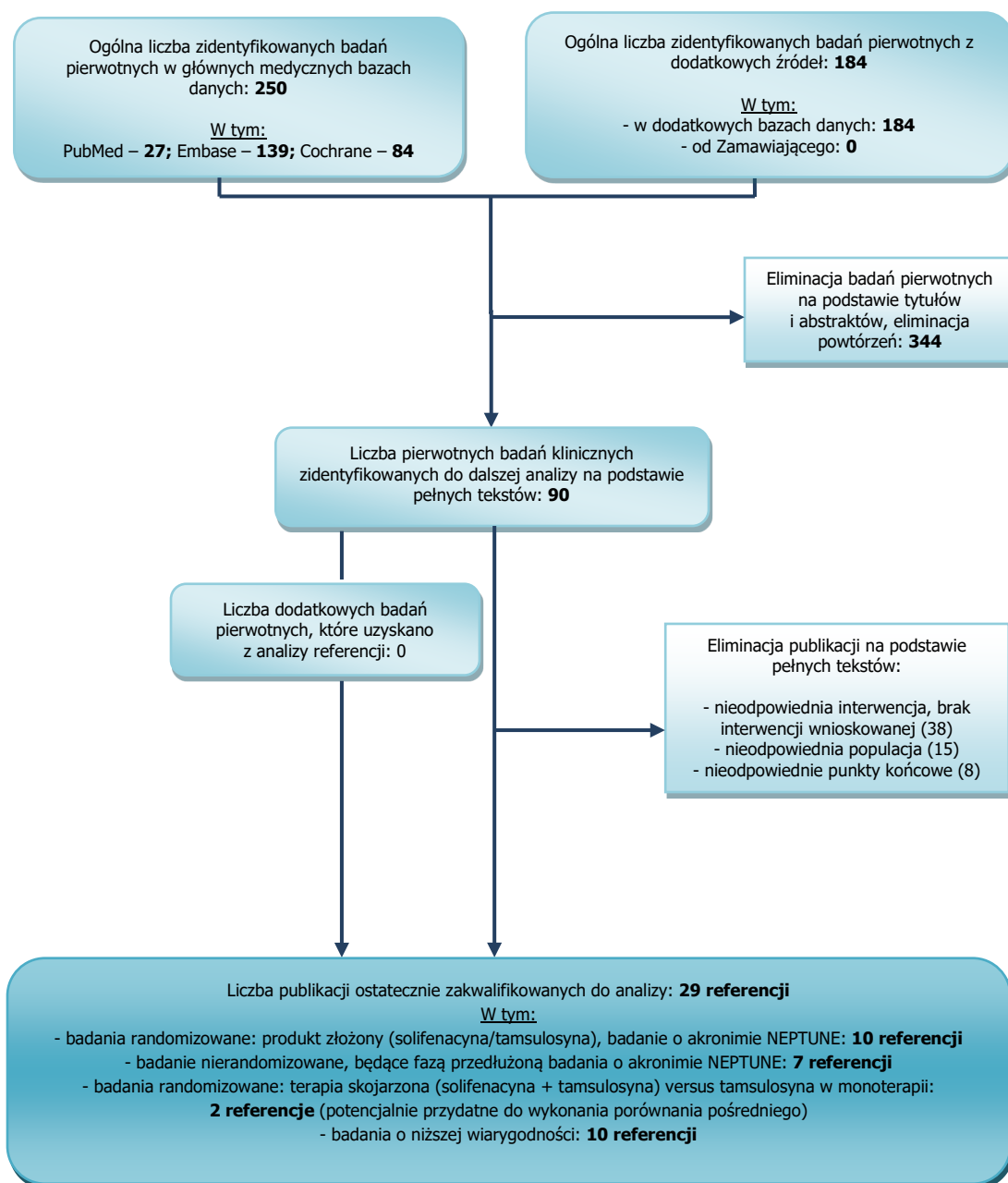


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną w leczeniu pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 6 przeglądów systematycznych:
 - 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Li i wsp. 2015 [38], Gong i wsp. 2015 [39], Song i wsp. 2020 [41];
 - 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Dimitropoulos i wsp. 2015 [37], Pang i wsp. 2021 [40], [42]-[43].
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Solitombo® [35] oraz informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [36].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną



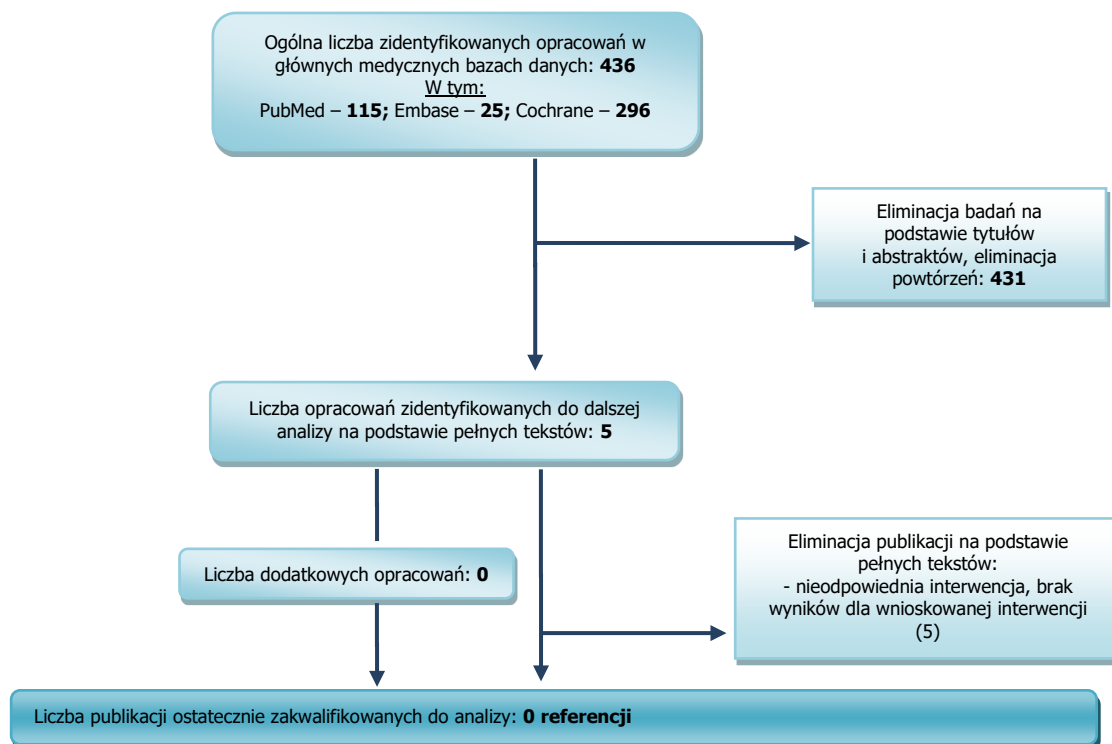
Schemat 2. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną w leczeniu pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie NEPTUNE (NCT01018511) [1]-[10];
- 1 nierandomizowane badanie kliniczne, będące przedłużoną fazą badania NEPTUNE, oceniającym długotrwałą efektywność kliniczną, o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17];
- 2 badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy wnioskowaną interwencją a wybranym dla niej komparatorem: Kaplan i wsp. 2009 [20], Kaplan i wsp. 2013 [21];
- 1 badanie o niższej wiarygodności o akronimie SATURUN (NCT00510406) [22]-[31].

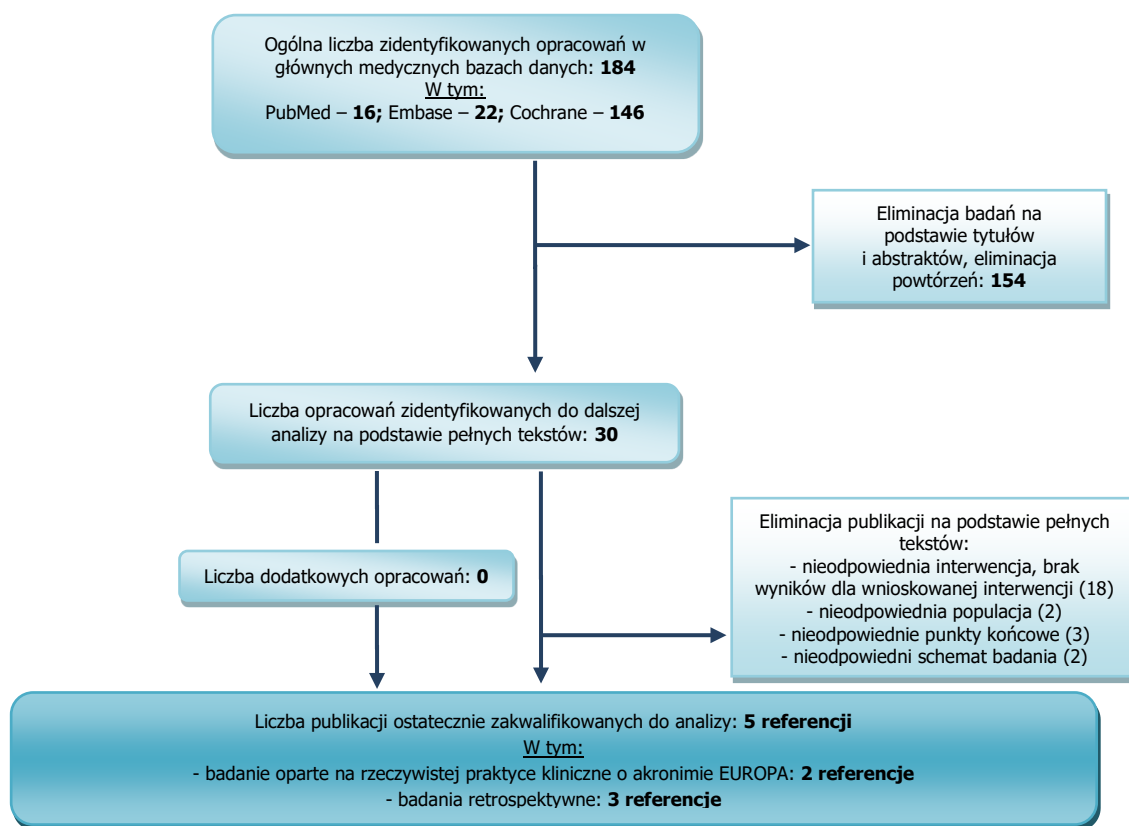
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich



Schemat 3. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych i selekcji odnalezionych publikacji nie wyodrębniono badań opartych na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych stosowanych w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich



Schemat 4. Diagram selekcji opracowań (zgodny z PRISMA) oceniających wpływ stosowania produktów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych i selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono badania oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających solifenacynę z tamsulosyną stosowanych w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych a parametrami takimi jak: *Compliance*, *Adherence* lub/i *Persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie kliniczne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, o akronimie EUROPA [18]-[19];
- 3 retrospektywne badanie kliniczne: Drake i wsp. 2017 [32]; Landeira i wsp 2020 [33]; Eisen i wsp. 2020 [34].

16.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczącego zastosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną oraz komparatora (solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg podawanych jednocześnie, ale w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej) w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne dla terapii produktem złożonym oraz na badania dotyczące zależności między stosowaniem preparatów złożonych w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich.

Tabela 72. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji (opracowań wtórnych) w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieodpowiednia interwencja, brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji	Oelke i wsp. 2015 [192], Hwang i wsp. 2018 [206], Pattanaik i wsp. 2018 [210], Hsu i wsp. 2019 [212], Hou i wsp. 2020 [213], Dumoulin i wsp. 2014 [214], Kotecha i wsp. 2021 [215], Chen i wsp. 2022 [216], Akkoc i wsp. 2022 [217], Braga i wsp. 2022 [220], Chapple i wsp. 2015 [223], van der Ploeg i wsp. 2014 [226], Lieberman i wsp. 2002 [227], Zeleke i wsp. 2015 [224], Boyle i wsp. 2004 [228], Brazzelli i wsp. 2006 [230], Yap i wsp. 2007 [232], Game i wsp. 2009 [237], Irwin i wsp. 2010 [238], Kessler i wsp. 2011 [239], Jain i wsp. 2011 [240], Shamliyan i wsp. 2012 [241], Kawasaki i wsp. 2012 [242], Nelson i wsp. 2012 [243], Bo i wsp. 2013 [244], Mehta i wsp. 2013 [245], Morkved i wsp. 2014 [246], Banapour i wsp. 2013 [248]
Nieodpowiednia populacja	Franco i wsp. 2019 [193], Kang i wsp. 2021 [196], Iancovelli i wsp. 2016 [197], Krivoborodov i wsp. 2017 [201], Wang i wsp. 2017 [204], Jian i wsp. 2019 [205], Chen i wsp. 2019 [207], Todhunter-Brown i wsp. 2022 [219], Kramer i wsp. 2014 [209], Castellani i wsp. 2022 [218], Bates i wsp. 2015 [221], Franzen i wsp. 2015 [222], Bergman i wsp. 2009 [236], Goldman i wsp. 2013 [247]
Nieodpowiednie punkty końcowe	Dimitropoulos i wsp. 2016 [189], Gadzhieva i wsp. 2016 [199], Kaplan i wsp. 2011 [208], Silva i wsp. 2019 [211], Wagg i wsp. 2014 [225], Martin i wsp. 2006 [229], Tulikangas i wsp. 2006 [231], Roe i wsp. 2007 [233], Wagg i wsp. 2007 [234], Press i wsp. 2007 [235]
Opracowania wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	Giannitsas i wsp. 2013 [190], Romancik i wsp. 2014 [191], Bortnick i wsp. 2020 [194], Yamada i wsp. 2011 [195], De Nunzio i wsp. 2015 [198]
Nieodpowiedni język	Carrero-Lopez i wsp. 2016 [200], Gadzhieva i wsp. 2017 [202], Gadzhieva i wsp. 2018 [203]

Tabela 73. Przyczyny wykluczenia publikacji (badań pierwotnych) z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednie dawkowanie, brak danych na temat dawkowania	Eldbady i wsp. 2020 [103], Yun i wsp. 2014 [104], Kaplan i wsp. 2011 [106], Georgopoulos i wsp. 2018 [107], Lee i wsp. 2013 [108], Shin i wsp. 2014 [109], Chen i wsp. 2011 [110], Yamaguchi i wsp. 2011 [111], Lee i wsp. 2011 [115], Obata i wsp. 2013 [117], Jeon i wsp. 2017 [118], Kang i wsp. 2021 [119], Kim i wsp. 2020 [121], Ichihara i wsp. 2015 [122], Chan i wsp. 2015 [127], Ko i wsp. 2014 [132], Lee i wsp. 2015 [134], Kosilov i wsp. 2016 [135], Kosilov i wsp. 2018 [138], Kosilov i wsp. 2017 [139], Lee i wsp. 2017 [140], Wang i wsp. 2017 [141], Sakalis i wsp. 2018 [142], Sakalis i wsp. 2021 [143], Sakalis i wsp. 2016 [144], Lee i wsp. 2012 [145], Sahin i wsp. 2020 [146], Soliman i wsp. 2020 [147], Gao i wsp. 2014 [148], Sakalis i wsp. 2017 [149], Kim i wsp. 2017 [150], Jin i wsp. 2016 [151], Wu i wsp. 2021 [154], [157], [158], [160], [162], [163]
Nieodpowiednia populacja	Lim i wsp. 2011 [112], Abdelaal i wsp. 2016 [113], Yoo i wsp. 2017 [114], Kumar i wsp. 2017 [120], El-Nahas i wsp. 2015 [123], Tareq i wsp. 2020 [124], Abdel Dayem i wsp. 2021 [125], Salih i wsp. 2021 [126], Nipun i wsp. 2016 [128], Elsayed i wsp. 2021 [130], Anderson i wsp. 2022 [131], El-Nahas i wsp. 2016 [136], Shin i wsp. 2016 [137], Stewart i wsp. 2017 [155], [159]
Nieodpowiednie punkty końcowe	Hakimi i wsp. 2015 [92], Seo i wsp. 2011 [116], Pricop i wsp. 2022 [129], Greer i wsp. 2015 [133], Franco i wsp. 2020 [152], Pollack i wsp. 1992 [153], Lotti i wsp. 2014 [156], [161]

Tabela 74. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty dotyczące przestrzegania zaleceń przez pacjentów.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne	
Nieodpowiednia interwencja, brak uwzględnienia wyników dla wnioskowanej interwencji	Sexton i wsp. 2011 [164], Mankowski i wsp. 2016 [167], Ahn i wsp. 2020 [170], Wagg i wsp. 2016 [171], Chapple i wsp. 2014 [172], Trock i wsp. 2004 [176], Wagg i wsp. 2006 [177], Schelin i wsp. 2006 [179], Domoulin i wsp. 2006 [178], Cambio i wsp. 2006 [180], Hay-Smith i wsp. 2008 [181], Hay-Smith i wsp. 2011 [182], Fitzgerald i wsp. 2012 [183], Boyle i wsp. 2012 [184], Rai i wsp. 2012 [185], Bakali i wsp. 2013 [186], Flangan i wsp. 2014 [187], Barkin i wsp. 2017 [188]
Nieodpowiednia populacja	Maruenda i wsp. 1999 [165], Ostaszkiwicz i wsp. 2004 [175]
Nieodpowiednie punkty końcowe	Emberton i wsp. 2010 [166], Bowditch i wsp. 2017 [168], Lutters i wsp. 2002 [174]
Nieodpowiedni schemat badania	Barkin i wsp. 2011 [169], Weber i wsp. 2000 [173]
Badania wtórne	
Nieodpowiednia interwencja, brak uwzględnienia wyników dla wnioskowanej interwencji	Veenboer i wsp. 2014 [249], Song i wsp. 2021 [251], Yeowell i wsp. 2018 [252], Chen i wsp. 2022 [253], de Nunzio i wsp. 2018 [249]

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo® (6 mg solifenacyny bursztynianu i 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.

16.4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 75. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu solifenacyny i tamsulosyny w odrębnych produktach.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Produkt złożony solifenacyna/tamsulosyna – badanie RCT					
Badanie o akronimie NEPTUN (NCT01018511) [1]-[10]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (112 ośrodków w 13 krajach), prowadzone w układzie grup równoległych, fazy III, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS i <i>noninferiority</i> względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS).	Mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, niewystarczająco odpowiadający na leczenie za pomocą monoterapii α -blokerem, N=1 334.	- w grupie otrzymującej placebo 26 pacjentów (7,6%) przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (n=6), wycofania zgody na udział w badaniu (n=6), zdarzeń niepożądanych (n=5), nieprzestrzegania protokołu (n=5) i braku skuteczności (n=4); - w grupie otrzymującej monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg 32 pacjentów (9,8%) przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (n=7), wycofania	- całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System, IPSS</i>); - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score, TUFS</i>); - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby wkładek stosowanych w ciągu 24 godzin);	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥ 45 lat; - objawy w fazie napełniania pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, rozpoznane jako objawy ze strony dolnych dróg moczowych, związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego trwające ≥ 3 miesiące; - całkowity wynik w międzynarodowym kwestionariuszu oceny nasilenia objawów prostaty (IPSS) ≥ 13 ; - maksymalny przepływ moczu $\geq 4,0$ ml/s i $\leq 12,0$ ml/s, z objętością mikcji ≥ 120 ml podczas swobodnego przepływu; - częstotliwość oddawania moczu ≥ 8 i co najmniej 2 epizody parcia naglącego o natężeniu 3. lub 4. stopnia w Skali Natężenia Naglących Odczuć Pacjenta w dzienniczku mikcji z 3 dni (przed randomizacją); - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.
	<u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u> <u>Czas trwania badania:</u> od stycznia 2010 roku do marca 2011 roku.	<u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=339. <u>Grupa badana II:</u> Monoterapia tamsulosyną 0,4 mg, N=327. <u>Grupa badana III:</u> Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg/tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=327. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=341.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - objętość resztkowa moczu zalegająca po mikcji (>150 ml); - gruczoł krokowy o szacowanej masie ≥ 75 ml, oceniany za pomocą ultrasonografii przezpęcherzowej lub przezodbytniczej;		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<p><u>Sponsor:</u> Astellas Pharma Europe B.V.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>Okolo połowa pacjentów (55,8%) była leczona z powodu występowania objawów ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, głównie α-blokerami (49,2%), przed 2-tygodniowym okresem wprowadzania placebo.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>zgody na udział w badaniu (n=5), zdarzeń niepożądanych (n=8), nieprzestrzegania protokołu (n=8), braku skuteczności (n=1) i innych przyczyn (n=2);</p> <p>- w grupie stosującej produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg 39 pacjentów (11,6%) przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (n=7), wycofania zgody na udział w badaniu (n=11), zdarzeń niepożądanych (n=13), nieprzestrzegania protokołu (n=7), braku skuteczności (n=1);</p> <p>- w grupie stosującej produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg 32 pacjentów (9,9%) przerwało leczenie z</p>	<p>- jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L;</p> <p>- całkowity wynik w Skali Ogólnego Wrażenia Pacjenta (ang. <i>The Patient Global Impression</i>, PGI) oraz Skali Ogólnego Wrażenia Klinicysty (ang. <i>The Clinical Global Impression</i>, CGI);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- dowód objawowej infekcji dróg moczowych.</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
			powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (n=3), wycofania zgody na udział w badaniu (n=9), zdarzeń niepożądanych (n=10), nieprzestrzegania protokołu (n=8), braku skuteczności (n=2).		
Produkt złożony solifenacyna/tamsulosyna – badania nierandomizowane					
Badanie o akronimie NEPTUNE II (NCT01021332) [11]-[17]	<p>Badanie otwarte, wieloośrodkowe, fazy III, typu IID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Astellas Pharma Europe B.V.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>Pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie NEPTUNE, zaproszono do kontynuacji leczenia w 40-tygodniowej fazie przedłużonej o akronimie NEPTUNE II.</p> <p>Mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, niewystarczająco odpowiadający na leczenie α-blokerem w monoterapii, N=1 067.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg przez 4 tygodnie a następnie produkt złożony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg</p>	<p>Łącznie 106 pacjentów (9,9%) przerwało leczenie przedwcześnie, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=43; 4,0%), wycofania zgody na udział w badaniu (n=23; 2,2%) lub braku skuteczności (n=19; 1,8%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity wynik w kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System</i>); - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] ((TUFS); - zmiana objętości moczu pozostającej po mikcji; - zmiana maksymalnego natężenia przepływu moczu; - zmiana średniego natężenia przepływu moczu; - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - dzienne zmiany mikcji (zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin, zmiana średniej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana maksymalnej objętości moczu oddawanej podczas mikcji, zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu z powodu parcia 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ukończenie 12-tygodniowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania o akronimie NEPTUNE; - pozostałe kryteria włączenia analogiczne jak w badaniu NEPTUNE. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> każda znacząca objętość moczu pozostała po mikcji (>150 ml); - schorzenie lub stan, które w ocenie badacza uniemożliwia włączenie pacjenta do badania.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		<p>lub solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=1067 (w tym 1 066 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę ocenianej terapii).</p> <p>Pacjenci mogli poprosić o zmianę schematu dawkowania podczas każdej kolejnej wizyty.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 40 tygodni.</p>		<p>naglącego w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu, zmiana średniej liczby epizodów nykturii w ciągu 24 godzin, zmiana średniej liczby stosowanych wkładek w ciągu 24 godzin);</p> <p>- jakość życia oceniana w kwestionariuszu IPSS, w kwestionariuszu pęcherza nadreaktywnego OAB-q i w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L; - profil bezpieczeństwa.</p>	
Badanie o akronimie EUROPA [18]-[19]	<p>Badanie nieinterwencyjne, jednoramienne, obserwacyjne (przez 1 rok dane były zbierane retrospektywnie, a przez kolejny 1 rok prospektywnie), wieloośrodkowe (48 ośrodków w Belgii, Czechach, Portugalii, Słowenii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), typu VIB[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Astellas Pharma Europe B.V.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u></p>	<p>Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych towarzyszącymi łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego, niewystarczająco leczeni za pomocą monoterapii α-blokerem i/lub inhibitorem 5α-reduktazy, N=589.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Produkt złożony (Vesomni®) zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, 1x dobę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p>	<p>Spośród 589 pacjentów włączonych do badania, 91 pacjentów (15,8%) przerwało leczenie. Powodami przerwania leczenia było dobrowolne odstawienie leku przez pacjenta (n=23, 4,0%), utrata z okresu obserwacji (n=21, 3,7%), występowanie zdarzeń niepożądanych (n=16, 2,8%), inne powody (n=16, 2,8%), brak skuteczności leczenia (n=9, 1,6%), śmierć (n=4, 0,7%) i naruszenie protokołu badania (n=2, 0,3%).</p>	<p>- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL) od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia, oceniana za pomocą podskali objawów kwestionariusza OAB-q;</p> <p>- zmiana nasilenia objawów w kwestionariuszu IPSS;</p> <p>- zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza OAB-q;</p> <p>- zmiana w podskalach kwestionariusza OAB-q;</p> <p>- zmiana w wizualnej skali analogowej dotyczącej zadowolenia z leczenia (ang. <i>Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale</i>, TS-VAS);</p> <p>- jakość życia oceniana w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali EQ-5D-5L; - zmiana schematu leczenia;</p> <p>- wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub z łagodnym przerostem gruczołu krokowego, którzy nie reagowali na monoterapię α-blokerem i/lub inhibitorem 5α-reduktazy (5-ARI);</p> <p>- pacjenci, którym przepisano produkt leczniczy Vesomni® raz dziennie w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci z nadwrażliwością na substancje pomocnicze produktu leczniczego Vesomni®</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	6 punktów.				
Badania o niższej wiarygodności					
Badanie o akronimie SATURN [22]-[31]	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (102 ośrodki w 17 krajach), prowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).	Mężczyźni w wieku ≥45 lat, u których rozpoznano objawy ze strony dolnych dróg moczowych związane z zaburzeniami gromadzenia moczu i mikcji, N=937.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;	- całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS; - wyniki cząstkowe dotyczące zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS; - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (TUFS); - codzienne zmiany mikcji; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - pacjenci płci męskiej z rozpoznaniem objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanym z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w ciągu >3 miesięcy przed przystąpieniem do badania; - wynik >13 w kwestionariuszu IPSS; - objawy związane z zaburzeniem oddawania moczu i gromadzeniem moczu w pęcherzu; - maksymalne natężenie przepływu moczu >4 ml/s i <15 ml/s.
	<u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u>	<u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> Terapia skojarzona solifenacyny w dawce 3 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=180.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
	<u>Czas trwania badania:</u> brak danych.	<u>Grupa badana II:</u> Terapia skojarzona solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=180.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
	<u>Sponsor:</u> Astellas Pharma Europe B.V.	<u>Grupa badana III:</u> Terapia skojarzona solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=176.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
	<u>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego:</u> niskie/niejasne.	<u>Grupa badana IV:</u> Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=179.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
		<u>Grupa badana V:</u> Monoterapia solifenacyną w dawce 3 mg, N=43.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
		<u>Grupa badana VI:</u> Monoterapia solifenacyną w dawce 6 mg, N=43.	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;		
	<u>Grupa badana VII:</u>	- z grupy kontrolnej 4 pacjentów przerwało leczenie (4,3%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), nieprzestrzegania protokołu (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 3 mg 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), innych przyczyn (n=1); - w grupie solifenacyny w dawce 6 mg 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;			

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
		<p>Monoterapia solifenacyną w dawce 9 mg, N=44.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo, N=92.</p>	<p>niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), zdarzeń niepożądanych (n=1), wycofania zgody na udział w badaniu (n=1), innych przyczyn (n=1);</p> <p>- z grupy monoterapii w dawce 0,4 mg 11 pacjentów przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=3), zdarzeń niepożądanych (n=5), wycofania zgody na udział w badaniu (n=2), innych przyczyn (n=1);</p> <p>- z grupy produktu złożonego z solifenacyny w dawce 3 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg 10 pacjentów przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), zdarzeń niepożądanych (n=5), wycofania zgody na udział w badaniu (n=2),</p>		

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
			<p>utrata z okresu obserwacji (n=2); - z grupy produktu złożonego z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), zdarzeń niepożądanych (n=3), wycofania zgody na udział w badaniu (n=3), nieprzestrzegania protokołu (n=2); - z grupy produktu złożonego z solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg 14 pacjentów przerwało leczenie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikowalności (n=1), zdarzeń niepożądanych (n=10), wycofania zgody na udział w badaniu (n=2), nieprzestrzegania protokołu (n=2).</p>		
Badanie wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego					

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
<p>Kaplan i wsp. 2009/2013 [20], [21]</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wielośrodkowe, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych,</p> <p><u>Sponsor:</u> AMS, Astellas, and Engineers and Doctors.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niejasne.</p>	<p>Mężczyźni z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana I:</u> solifenacyna 5 mg + tamsulosyna 0,4 mg w postaci osobnych produktów.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> tamsulosyna 0,4 mg + placebo.</p>	<p>Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane, w wyniku których z leczenia wycofało się 15 pacjentów otrzymujących solifenacynę i tamsulosynę (7%) i 7 pacjentów otrzymujących tamsulosynę i placebo (4%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - średnia zmiana mikcji w ciągu 24 godzin; - zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS; - zmiana w postrzeganiu przez pacjenta stanu pęcherza moczowego (ang. <i>Patient Perception of Bladder Condition</i>, PPBC); - zmiana w skali percepcji pilności (ang. <i>Urgency Perception Scale</i>, UPS); - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 45 lat; - resztkowe objawy pęcherza nadreaktywnego udokumentowane w dzienniczku pęcherza moczowego (8 lub więcej mikcji i 1 lub więcej epizodów parcia na moczu w ciągu 24 godzin) po przyjęciu 0,4 mg tamsulosyny raz dziennie przez 4 lub więcej tygodni; - objawy ze strony dolnych dróg moczowych zdiagnozowane w ciągu 3 lub więcej miesięcy przed przystąpieniem do badania; - całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS w wysokości ≥ 13 i ≥ 3 w skali PPBC; - objętość moczu pozostałego po mikcji w wysokości 200 ml lub mniej; - szczytowe natężenie przepływu moczu w wysokości 5 ml na sekundę lub więcej przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie terapii antymuskarynowe i/lub ucześnieństwo w dowolnym badaniu z udziałem badanego leku na 30 dni lub mniej przed przystąpieniem do niniejszego badania; - zatrzymywanie moczu; - retencja żołądka; - 3 lub więcej epizodów nawracającej infekcji w przewodzie moczowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - wcześniejsza/planowana operacja prostaty; - stosowanie inhibitora 5α-reduktazy w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - obecność antygenu specyficznego dla prostaty w stężeniu większym niż 10 ng/ml.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Badania dotyczące trwałości leczenia i przestrzegania zaleceń przez pacjentów					
Drake i wsp. 2017 [32]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, typu IIID[^] (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 1 listopada 2013 roku do 31 października 2014 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Astellas Pharma Global Development.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy otrzymali receptę na produkt złożony z α-blokeru i leku przeciwmuskarynowego lub inhibitora 5α-reduktazy lub na leczenie dwoma lekami oddzielnie, jeśli zostały przepisane w ciągu 30 dni, N=5 595.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> Produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy, N=665.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Terapia skojarzona α-blokeru i leku antymuskarynowego, N=1 226.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> Produkt złożony zawierający α-bloker i inhibitor 5α-reduktazy, N=1 743.</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> Terapia skojarzona α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy, N=1 262.</p> <p><u>Grupa badana V:</u> Pacjenci, którym przepisano więcej niż 2 leki w odstępnie 30 dni, N=699.</p>	<p><u>Informacje o doborze pacjentów do badania:</u> Ogółem w okresie od 1 listopada 2013 do 31 października 2014 przepisano lek docelowy do leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego 377 155 pacjentom. Wykluczono 371 560 pacjentów (najczęstszą przyczyną wykluczenia był brak recepty na α-bloker i leki antymuskarynowe lub inhibitory 5α-reduktazy w ciągu 30 dni od siebie w okresie badania (N= 313 669], pozostawiając ostateczną populację badawczą składającą się z 5 595 kwalifikujących się mężczyzn.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), definiowana jako czas od daty zaindeksowania (tj. pierwszego przepisania leku) do pierwszego odstawienia co najmniej jednego z przyjmowanych leków; - porównanie wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) za pomocą terapii skojarzonej α-blokeru i leku antymuskarynowego w podgrupach zdefiniowanych przez przepisany lek antymuskarynowy; - ocena przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>), określanej jako wskaźnik posiadania leku (okres, w którym pacjenci mają lek w swoim posiadaniu); - określanie wpływu cech pacjenta/klinicznych na wytrwałość w terapii skojarzonej; - zmiana schematu leczenia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z objawami dolnych dróg moczowych i/lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy otrzymali receptę na terapię skojarzoną z zastosowaniem α-blokeru i leku przeciwmuskarynowego lub inhibitora 5α-reduktazy; - leczenie skojarzone musiało zostać przepisane po raz pierwszy między 1 listopada 2013 r. a 31 października 2014 r. (tj. w okresie selekcji), recepty musiały być otrzymane tego samego dnia lub w ciągu 30 dni, a wszyscy mężczyźni wymagali ciągłej rejestracji 6 miesięcy przed i 12 miesięcy po rozpoczęciu otrzymywania terapii skojarzonej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni, którzy otrzymali tylko monoterapię kwalifikującego się leku w okresie selekcji lub jeśli przepisano im tę samą terapię skojarzoną.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
Landeira i wsp. 2020 [33]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, typu IIID[^] (podejście do testowanej hipotezy: brak danych).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> od 1 lutego 2016 roku do 31 grudnia 2016 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Astellas Pharma, Inc.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, N=999.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> Produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy w stałej dawce, N=790.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce, N=209.</p>	<p><u>Informacje o doborze pacjentów do badania:</u> Spośród 3 114 pacjentów zidentyfikowanych w kohorcie źródłowej włączono 999 pacjentów (n=790 przyjmujących produkt złożony, n=2115 otrzymujących skojarzenie wolnych dawek α-blokera i leków antymuskarynowych. Wykluczonych zostało 2 115 (67,9%) pacjentów. Przyczyną wykluczenia byli pacjenci w wieku <45 lat (n=6), którzy nie posiadali recepty jednocześnie na α-bloker i lek antymuskarynowy w okresie badania (n=1744) oraz którym przepisano jednocześnie leki indeksowe w okresie poprzedzającym badanie (n=365).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), definiowana jako czas od daty zaindeksowania w bazie (tj. pierwszego przepisanie leku) do pierwszego odstawienia co najmniej jednego z przyjmowanych leków podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji; - wskaźnik wytrwałości w leczeniu, definiowany jako odsetek pacjentów, którzy nie odstawili żadnego z leków indeksowych podczas 12 miesięcy obserwacji; - przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji, mierzone za pomocą ustalonego wskaźnika posiadania leków; - współczynnik przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>), definiowany jako odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń po 12. miesiącach; - odsetek mężczyzn, którzy zmienili terapię skojarzoną, gdzie zmiana została zdefiniowana jako odstawienie jednego lub obu leków z terapii skojarzonej i rozpoczęcie podawania nowego leku z tej samej klasy w ciągu 30 dni po odstawieniu; - ocena wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w okresie 12-miesięcznej obserwacji z uwzględnieniem liczby wizyt u lekarza pierwszego kontaktu i specjalistów. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni w wieku ≥45 lat z objawami dolnych dróg moczowych, którzy otrzymali terapię α-blokerem i lekiem antymuskarynowym w postaci produktu złożonego od 1 lutego 2016 roku do 31 grudnia 2016 roku; - pacjenci nie mogli mieć przepisywanej recepty na ten sam lek w okresie ≥12 miesięcy przed datą zaindeksowania w bazie danych oraz musieli mieć 12-miesięczny okres obserwacji od daty zaindeksowania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>
Eisen i wsp. 2020 [34]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, typu IIID[^] (podejście do</p>	<p>Mężczyźni z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, N=141 667.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u></p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), mierzona jako czas do przerwania leczenia; - współczynnik adherencji, mierzony jako wskaźnik posiadania leków, oparty na 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni w wieku ≥45 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy stosowali dutasteryd i tamsulosynę w produkcie złożonym o ustalonej dawce lub terapię skojarzoną

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania
	<p>testowanej hipotezy: brak danych).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Od 1 lipca 2011 roku do 30 listopada 2017 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> GlaxoSmithKline (GSK; numer badania 208854).</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Produkt złożony o ustalonej dawce składający się z dutasteredu i tamsulosyny, N=86 057.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Terapia skojarzona składająca się z α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy w dowolnej dawce, N=55 610.</p>		<p>porównaniu średniego czasu przepisywania i oczekiwanego czasu trwania leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena czynników związanych z wytrwałością i przestrzeganiem zaleceń; - porównanie recept po zakończeniu wstępnego leczenia. 	<p>α-blokerem i inhibitorem 5-α reduktazy od 1 lipca 2011 roku do 30 listopada 2017 roku;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci musieli dysponować danymi z co najmniej 6 miesięcy przed datą zaindeksowania, aby umożliwić ocenę wcześniejszego leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którym przepisano terapię skojarzoną α-blokerem + inhibitorem 5α-reduktazy (produkt złożony lub swobodna kombinacja) w dowolnym momencie, w tym okresie poprzedzającym indeksację.

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUFS - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); HRQoL - zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*); OAB-q - kwestionariusz dotyczący pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*); TS-VAS - wizualna skala analogowa dotycząca zadowolenia z leczenia (ang. *Treatment Satisfaction - Visual Analog Scale*); EQ-5D-5L - jakość życia oceniana w europejskiej 5-wymiarowej 5-poziomowej skali (ang. *European Quality of Life 5-Dimension-5-Level*); PPBC - postrzeganie przez pacjenta stanu pęcherza moczowego (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); UPS - zmiana w skali percepcji pilności (ang. *Urgency Perception Scale*).

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie NEPTUN [1]-[10].

Parametr/ cecha	Placebo, N=341	Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=326	Produkt złożony solifenacyna 6 mg/tamsulosyna 0,4 mg, N=337	Produkt złożony solifenacyna 9 mg/tamsulosyna 0,4 mg, N=324	Łączna liczba pacjentów, N=1328	
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,6 (8,4)	65,1 (8,0)	65,3 (8,4)	65,5 (7,7)	65,4 (8,1)	
Pochodzenie etniczne [rasa], n (%)	Biała	337 (98,8%)	325 (99,7%)	334 (99,1%)	321 (99,1%)	1317 (99,2%)
	Czarna	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	4 (0,3%)
	Azjatycka	3 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	4 (0,3%)
	Inna	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,2%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	84,6 (12,7)	84,5 (13,2)	84,8 (13,7)	86,3 (14,6)	85,0 (13,6)	
Wzrost, średnia (SD) [cm]	173,9 (6,5)	174,0 (6,8)	173,8 (7,0)	174,1 (6,4)	173,9 (6,7)	
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	28,0 (3,9)	27,9 (4,2)	28,0 (4,0)	28,5 (4,5)	28,1 (4,1)	
Szacunkowa masa prostaty, średnia (SD) [g]	36,8 (13,5)	38,4 (14,4)	38,5 (14,1)	38,9 (13,9)	38,1 (14,0)	
Objętość moczu zalegająca po mikcji, średnia (SD) [ml]	35,6 (33,3)	35,0 (34,2)	39,0 (36,9)	36,4 (33,4)	36,5 (34,5)	
Qmax, średnia (SD) [ml/s]	9,1 (1,9)	8,7 (1,9)	8,9 (2,0)	8,9 (2,0)	8,9 (1,9)	
Komentarz	Grupy były dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i cech związanych z przebiegiem choroby.					

Qmax – maksymalna szybkość przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17].

Parametr/ cecha	Produkt złożony z solifenacyny i tamsulosyny, łącznie dla obu dawek solifenacyny, N=1066	
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,1 (8,11, zakres: 45-86)	
Pochodzenie etniczne [rasa], n (%)	Biała	1 060 (99,4%)
	Czarna	3 (0,3%)
	Azjatycka	2 (0,2%)
	Arabska	1 (0,3%)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	28,4 (4,2, zakres: 19-55)	
Szacunkowy rozmiar prostaty, średnia (SD) [ml]	37,8 (13,9, zakres: 9-74)	
Objętość moczu zalegająca po mikcji, mediana (zakres) [ml]	26,0 (zakres: 0-150)	
Poziom PSA, średnia (SD) [ng/ml]	2,22 (2,02, zakres: 0,1-15,6)	
Qmax, średnia (SD) [ml/s]	8,9 (1,9, zakres: 4,0-12,0)	
Qave, średnia (SD) [ml/s]	4,9 (1,4, zakres: 1,0-8,8)	

Qmax – maksymalna szybkość przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *Prostate Specific Antigen*); Qave - średni przepływ moczu (ang. *Average Urinary Flow Rate*).

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie EUROPA [18]-[19].

Parametr/ cecha		Produkt złożony z solifenacyny i tamsulosyny, N=493
Wiek, średnia (SD) [lata]		65,0 (10,4, zakres: 29-89)
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	216 (43,8%)
	≥65 lat do <75 lat	195 (39,6%)
	≥75 lat	82 (16,6%)
Rasa, n (%)	Kaukaska	453 (91,9%)
	Azjatycka	3 (0,6%)
	Nie zebrano danych	37 (7,5%)
Masa ciała, średnia (SD, mediana, zakres) [kg] N=415		87,39 (14,29, mediana: 85,00, zakres: 58,0-150,0)
Wzrost, średnia (SD, mediana, zakres) [cm] N=415		175,36 (6,98, mediana: 176,00, zakres: 149,0-198,0)
BMI, średnia (SD, mediana, zakres) [kg/m²] N=415		28,39 (4,08, mediana: 27,70, zakres: 19,5-41,8)
Objętość moczu zalegająca po mikcji, średnia (SD, mediana, zakres) [ml] N=184		36,4 (50,3, mediana: 20,0, zakres: 0-350)
Rozmiar prostaty, średnia (SD, mediana, zakres) [ml] N=367		36,3 (16,8, mediana: 35,0, zakres: 0-100)
Kategoria objętości prostaty, n (%)	<40 ml	200 (54,5%)
	≥40 ml	167 (45,5%)
	Brak danych	126 (25,5%)
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD, mediana, zakres) N=485		15,7 (6,3, mediana: 15,0; zakres: 1-35)
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w grupach, n (%)	0-7	41 (8,4%)
	8-19	316 (64,8%)
	20-35	128 (26,2%)
	Brak danych	3 (0,6%)
	Utracone z okresu obserwacji	5 (1,0%)
Wartość wyjściowa w podskali objawów związanych z zaburzeniem gromadzenia moczu w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD, mediana, zakres) N=485		8,0 (3,1, mediana: 8,0, zakres: 1,0-15,0)
Wartość wyjściowa w podskali objawów związanych z mikcją w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD, mediana, zakres) N=485		7,7 (4,6, mediana: 7,0, zakres: 0-20,0)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr/ cecha		Produkt złożony z solifenacyny i tamsulosyny, N=493
Wyjściowa ocena dolegliwości związanych z objawami w kwestionariuszu OAB-q, średnia (SD, mediana, zakres) N=493		42,3 (17,6, mediana:40,0, zakres: 3,0-100,0)
Wyjściowy stan stosowanej terapii tamsulozyną i solifenacyną, n (%)	Dodatek do monoterapii*	74 (16,9%)
	Zmiana leczenia^	363 (82,7%)
	Dodatek do terapii skojarzonej#	2 (0,5%)
	Brak danych	54 (10,9)
Wyjściowy stan nietrzymania moczu, n (%)	Nietrzymanie moczu	138 (31,7%)
	Trzymanie moczu	297 (68,3%)
	Brak danych	58 (11,8%)

* pacjenci, u których produkt leczniczy Vesomni® został dodany do pierwotnej monoterapii α-blokerem lub 5-ARI; ^ pacjenci, u których zmieniono leczenie na produkt leczniczy Vesomni® z pierwotnej monoterapii α-blokerem lub 5-ARI; # pacjenci, u których produkt leczniczy Vesomni® został dodany do pierwotnego leczenia α-blokerem i monoterapią 5-ARI; 5-ARI – inhibitor 5α-reduktazy; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); OAB-q - Kwestionariusza dotyczący pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Questionnaire*).

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie SATURN [22]-[31].

Parametr/ cecha	Placebo, N=92	Monoterapia solifenacyną w dawce 3 mg, N=43	Monoterapia solifenacyną w dawce 6 mg, N=43	Monoterapia solifenacyną w dawce 9 mg, N=43	Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=177	Produkt złożony z solifenacyny w dawce 3 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, N=179	Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4, N=178	Produkt złożony z solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4, N=175
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,0 (7,9)	65,4 (8,2)	65,7 (8,0)	66,0 (6,5)	65,0 (8,3)	65,2 (8,0)	65,2 (8,1)	65,3 (7,7)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Białe	92 (100%)	43 (100%)	43 (100%)	41 (95,3%)	176 (99,4%)	178 (100%)	175 (100%)
	Czarne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)
	Inne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,7%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82,9 (14,7)	88,3 (12,9)	82,7 (13,4)	81,1 (14,4)	82,6 (14,4)	84,4 (13,6)	85,6 (13,0)	85,0 (13,5)
Wzrost, średnia (SD) [m]	1,73 (0,08)	1,76 (0,06)	1,73 (0,06)	1,72 (0,06)	1,74 (0,07)	1,74 (0,07)	1,75 (0,07)	1,75 (0,08)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]	27,9 (5,0)	28,6 (3,3)	27,5 (4,0)	27,4 (4,0)	27,2 (4,1)	27,8 (3,9)	28,0 (3,7)	27,9 (4,2)
Szacunkowa masa prostaty, średnia (SD) [g]	41,8 (21,3)	39,4 (16,5)	40,3 (15,0)	37,2 (11,8)	40,0 (19,1)	37,9 (15,2)	39,2 (14,7)	40,1 (16,6)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Objętość moczu zalegająca po mikcji, średnia (SD) [ml]	34,0 (32,8)	52,2 (45,4)	45,3 (39,4)	43,0 (34,3)	35,7 (38,2)	43,2 (44,7)	38,6 (37,7)	43,4 (42,5)
---	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20], [21].

Parametr/ cecha	Terapia solifenacyjną i tamsulosyną w oddzielnych tabletkach, N=202*	Terapia tamsulosyną i placebo, N=195
Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]	64,8 (9,06, zakres: 45-90)	65,2 (10,2, zakres: 45-90)
Grupy wiekowe, n (%)	65 lat i więcej	99 (49%)
	75 lat i więcej	33 (16%)
Masa ciała, średnia (SD, zakres) [kg]	90,8 (17,8, zakres: 53-178)	89,5 (18,2, zakres: 56-186)
BMI, średnia (SD, zakres) [kg/m²]	29,0 (5,7, zakres: 18-59)	28,8 (5,9, zakres: 19-75)
Rasa, n (%)	Biała	169 (84%)
	Czarna	15 (7%)
	Inna	18 (9%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Nie Hiszpan i nie Latynos	190 (94%)
	Hiszpan lub Latynos	12 (6%)
Poziom PSA, średnia (SD) [ng/ml]	2,3 (2,0)	2,5 (2,2)
Objętość moczu zalegająca po mikcji, średnia (SD) [ml]	51,5 (49,0)	60,6 (52,7) N=194
Zmienna mikcji w ciągu 24 godzin, średnia (SD)	11,0 (3,0) N=185	10,8 (2,7) N=186
Zmienna parcia naglącego w ciągu 24 godzin, średnia (SD)	4,2 (3,1) N=167	4,2 (3,2) N=172
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w skali PPBC, średnia (SD)	4,0 (0,6) N=184	3,9 (0,5) N=186
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w skali UPS, średnia (SD)	2,2 (0,5) N=184	2,1 (0,5) N=186
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD)	16,9 (5,3) N=184	16,9 (5,5) N=186
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w poskali mikcji w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD)	8,1 (4,3) N=184	8,4 (4,4) N=186
Wartość wyjściowa całkowitego wyniku w podskali gromadzenia moczu w kwestionariuszu IPSS, średnia (SD)	8,9 (2,4) N=184	8,5 (2,6) N=186

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzystwujących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); PPBC – postrzeganie stanu pęcherza przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); UPS – skala percepcji pilności (ang. *Urgency Perception Scale*).

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Drake i wsp. 2017 [32]*.

Parametr/ cecha	Populacja ogółem, N=1 891 [^]	Terapia produktem złożonym ogólnie, N=665	Terapia skojarzona ogólnie, N=1 226
Wiek, średnia (SD) [lata]	71,95 (9,55)	70,46 (9,11)	72,77 (9,68)
Grupy wiekowe, n (%)	45-64 lata	417 (22,1%)	172 (25,9%)
	65-74 lata	654 (34,6%)	260 (39,1%)
	≥75 lat	820 (43,4%)	233 (35,0%)
Polipragmazja, średnia (SD)#	3,38 (3,33)	4,35 (3,18)	5,54 (3,40)
Polipragmazja, n (%)#	0	420 (22,2%)	223 (33,5%)
	1-3	729 (38,6%)	274 (41,2%)
	4-5	303 (16,0%)	79 (11,9%)
	6-8	278 (14,7%)	68 (10,2%)
	≥9	161 (8,5%)	21 (3,2%)
Lekarz przepisujący lek w dniu indeksowania, n (%)	Urolog	726 (38,4%)	456 (68,6%)
	Lekarz ogólny	931 (49,2%)	130 (19,6%)
	Inny	234 (12,4%)	79 (11,9%)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Dowolna kombinacja	479 (25,3%)	230 (34,6%)
	α-bloker + lek antymuskarynowy	298 (15,8%)	121 (18,2%)
	α-bloker	1 668 (88,2%)	549 (82,6%)
	Lek antymuskarynowy	989 (52,3%)	237 (35,6%)
	Inhibitor 5α-reduktazy	157 (8,3%)	88 (13,2%)
Terapia skojarzona, n (%)	Oba leki w tym samym dniu	-	341 (27,8%)
	Oba leki rozpoczęte w ciągu 30 dni	-	885 (72,2%)

* w dniu zaindeksowania w bazie danych, tj. data pierwszego podania leku; [^] populacja ogólna składała się z mężczyzn otrzymujących produkt złożony lub jednocześnie leczonych alfa-blokerem i lekiem przeciwmuskarynowym; # liczba przepisanych leków (sklasyfikowanych według kodu anatomiczno-terapeutyczno-chemicznego), z wyłączeniem leków zatwierdzonych do leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych i/lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Landeira i wsp. 2020 [33].

Parametr/ cecha	Terapia produktem złożonym w stałej dawce ogólnie, N=790	Terapia skojarzona w dowolnych dawkach ogólnie, N=209	Łączna liczba pacjentów, N=999
Wiek, średnia (SD) [lata]	69,4 (9,8)	71,7 (9,5)	69,9 (9,8)
Wiek, mediana (minimum, maksimum) [lata]	69,0 (45,0, 94,0)	73,0 (46,0, 91,0)	70,0 (45,0, 94,0)
Wiek w grupach, n (%)	<65 lat	242 (30,6%)	43 (20,6%)
	65-75 lata	337 (42,7%)	90 (43,1%)
	>75 lat	211 (26,7%)	76 (36,4%)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



BMI, średnia (SD) [kg/m²]		30,3 (4,8) N=222	30,9 (4,5) N=66	30,4 (4,7) N=288
Polipragmazja, n (%)	0	31 (3,9)	1 (0,5)	32 (3,2)
	1	29 (3,7)	4 (1,9)	33 (3,3)
	2	43 (5,4)	3 (1,4)	46 (4,6)
	3	60 (7,6)	10 (4,8)	70 (7,0)
	4	67 (8,5)	15 (7,2)	82 (8,2)
	≥5	560 (70,9)	176 (84,2)	736 (73,7)
Lekarz przepisujący lek w dniu indeksowania, n (%)	Lekarz ogólny	275 (34,8%)	109 (52,2%)	384 (38,4%)
	Urolog	508 (64,3%)	73 (34,9%)	581 (58,2%)
	Inny	7 (0,9%)	27 (12,9%)	34 (3,4%)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Eisen i wsp. 2020 [34].

Parametr/ cecha		Terapia dutasterydem i tamsulosyną w produkcie złożonym, N=86 057	Terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloker i inhibitora 5 α -reduktazy w dowolnych dawkach, N=55 610
Wiek, średnia (SD) [lata]		76,4 (9,3)	76,6 (9,3)
Grupy wiekowe, %	≤60 lat	6,0%	5,7%
	61-70 lat	18,8%	18,9%
	71-80 lat	40,3%	39,9%
	>80 lat	34,9%	35,4%
Rok zaindeksowania w bazie danych (tj. pierwszego przepisanego leku), %	2011	9,6%	7,8%
	2012	20,1%	17,6%
	2013	18,4%	16,4%
	2014	18,9%	16,6%
	2015	17,4%	19,1%
	2016	15,6%	22,5%
Wcześniejsze leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, %	α -bloker	66,5%	66,1%
	Inhibitor 5 α -reduktazy	18,7%	11,9%
	Wcześniej nieleczony	28,2%	25,9%
Czas trwania wcześniejszego leczenia, %	Wcześniej nieleczony	33,5%	33,9%
	Do 12 miesięcy	25,9%	26,9%
	12-24 miesiące	10,9%	10,7%
	>24 miesiące	29,7%	28,6%
Maksymalna liczba klas leków na podstawie ATC, przepisana poza główną terapią w badaniu w jednym dniu w ciągu 12 miesięcy przed datą zaindeksowania w bazie danych, %	0	1,8%	2,2%
	1-3	51,7%	51,6%
	4-5	28,8%	28,2%
	6-8	14,4%	14,3%
	>8	3,3%	3,7%
Lekarz przepisujący lek w dniu zaindeksowania w bazie danych, %	Lekarz ogólny	15,4%	14,7%
	Urolog	79,8%	83,0%
	Inny	4,8%	2,3%

ACT – anatomiczna terapeutyczna substancja chemiczna (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical*).

16.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 badanie randomizowane, nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo, w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych, związane z zaburzeniami gromadzenia moczu i mikcji: badanie o akronimie SATURN [22]-[31];
- 3 badania retrospektywne, w których analizowano zależność między stosowaniem preparatów złożonych a parametrami takimi jak: *adherence*, *compliance* i/lub *persistence*, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich:
 - dotyczące leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy lub inhibitor 5 α -reduktazy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy: Drake i wsp. 2017 [32];
 - dotyczące leczenia produktem złożonym zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy o ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce: Landeira i wsp. 2020 [33];
 - dotyczące leczenia produktem złożonym zawierającym dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i inhibitora 5 α -reduktazy: badanie Eisen i wsp. 2020 [34].

Charakterystyka zidentyfikowanych badań oraz raportowane wyniki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z uwzględnionych badań zostało omówione w rozdziale 5. i 8. niniejszego opracowania.

Tabela 84. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę lub terapii skojarzonej opartej na podawaniu solifenacyny i tamsulosyny w odrębnych produktach.

Referencja	Wyniki	Wnioski
Badanie randomizowane dla wnioskowanej interwencji		
<p>Badanie o akronimie SATURN [22]-[31]</p>	<p><u>Badanie SATURN [22]-[31] nie zostało uwzględnione w zasadniczej części niniejszej analizy, ze względu na brak ocenianej interwencji lub komparatora w ramionach badania. Ale z uwagi na fakt, że w badaniu oceniano takie same dawki solifenacyny i tamsulosyny jak w przypadku interwencji wnioskowanej, ale nie w produkcie złożonym a w terapii skojarzonej, postanowiono przedstawić jego wyniki. Ponadto, celem badania o akronimie SATURN było ustalenie najbardziej przydatnej dawki bursztynianu solifenacyny i chlorowodorku tamsulosyny w terapii skojarzonej do dalszej oceny w badaniu fazy 3 (NEPTUNE) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Zatem stanowiło ono podstawę doboru dawek obu leków w kluczowym badaniu NEPTUN, stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, prowadzone w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo połączenia solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo u pacjentów, u których rozpoznano objawy ze strony dolnych dróg moczowych związane z zaburzeniami gromadzenia moczu i mikcji.</p> <p>Badanie obejmowało 2-tygodniowy okres wstępny z pojedynczą ślepą próbą i placebo, a następnie randomizowany, podwójnie ślepy, kontrolowany placebo, 12-tygodniowy okres leczenia. W badaniu 937 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia i zostało zrandomizowanych do grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanej I (N=180), w której chorzy otrzymywali połączenie solifenacyny w dawce 3 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg; • badanej II (N=180), w której chorzy otrzymywali połączenie solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg; • badanej III (N=176), w której chorzy otrzymywali połączenie solifenacyny w dawce 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg; <ul style="list-style-type: none"> • badanej IV (N=179), w której chorzy otrzymywali monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg; • badanej V (N=43), w której chorzy otrzymywali monoterapię solifenacyną w dawce 3 mg; • badanej VI (N=43), w której chorzy otrzymywali monoterapię solifenacyną w dawce 6 mg; • badanej VII (N=44), w której chorzy otrzymywali monoterapię solifenacyną w dawce 9 mg; <ul style="list-style-type: none"> • kontrolnej (N=92), w której chorzy otrzymywali placebo. <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System</i>, IPSS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę wyników cząstkowych dotyczących zaburzeń związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu i mikcją oceniane w kwestionariuszu IPSS, całkowitego wyniku parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score</i>, TUFS), dzienne zmiany mikcji, jakość życia i profil bezpieczeństwa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>- zmniejszenie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, oznaczające redukcję objawów ze strony dolnych dróg moczowych, było niewielkie we wszystkich grupach terapeutycznych i podobne do placebo, bez istotnej różnicy między grupami, w których podawano połączenie solifenacyny i tamsulosyny a samą tamsulosyną. Parametryczne modelowanie statystyczne nie wykazało dodatkowych korzyści płynących ze zwiększania dawek solifenacyny w skojarzeniu z tamsulosyną w odniesieniu do całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w całej badanej populacji (nachylenie dawka-odpowiedź: 0,09; p=0,1123);</p>	<p>Połączenie solifenacyny i tamsulosyny wiązało się z poprawą określonych zmiennych mikcji, w szczególności częstości oddawania moczu i objętości mikcji. Ta kombinacja oferowała znaczącą skuteczność i korzyści w zakresie jakości życia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną i była dobrze tolerowana w podgrupie mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, którzy mieli zarówno objawy związane z oddawaniem moczu, jak i umiarkowane lub ciężkie objawy związane z gromadzeniem moczu w pęcherzu. Terapia skojarzona obejmująca podawanie solifenacyny w dawce 6 lub 9 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg wydawała się mieć najlepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa.</p>

Skuteczność kliniczna produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z solifenacyną w dawce 6 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – całkowity wynik w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) [22]^.

Punkt końcowy	Grupa badana II, Produkt skojarzony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=176	Grupa badana VI, Monoterapia solifenacyną w dawce 6 mg, N=42	Grupa badana IV, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=176	Grupa kontrolna Placebo, N=89
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, wartość wyjściowa, średnia ± SD	18,1 ± 4,0	18,1 ± 4,0	18,0 ± 3,8	17,4 ± 3,5
Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS, zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-7,7 ± 5,2	-6,0 ± 5,4	-7,7 ± 5,6	-6,3 ± 5,9

^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej; IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*).

- w całej badanej populacji zaobserwowano poprawę liczbową w zmiennych mikcji w przypadku stosowania solifenacyny w dawce 6 mg w monoterapii w porównaniu z placebo oraz w przypadku połączenia solifenacyny w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z placebo i samą tamsulosyną. Zwiększenie objętości oddawanej moczu na jedną mikcję od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia oraz były istotnie większe w grupie przyjmującej terapię skojarzoną solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg (nachylenie dawka-odpowiedź: 0,07, p=0,0008);

Skuteczność kliniczna produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 6 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zmienne dotyczące mikcji [22]^.

Punkt końcowy	Grupa badana II, Produkt skojarzony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, N=176	Grupa badana VI, Monoterapia solifenacyną w dawce 6 mg, N=42	Grupa badana IV, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg, N=176	Grupa kontrolna Placebo, N=89
Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wyniki				Wnioski
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	10,22 ± 2,73 N=174	9,83 ± 2,17 N=42	10,07 ± 2,60 N=175	9,72 ± 2,68 N=88
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,74 ± 2,11	-1,09 ± 2,28	-1,04 ± 1,79	-0,93 ± 2,31
	Średnia liczba napadów parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	3,47 ± 3,10 N=118	3,48 ± 3,15 N=31	3,88 ± 3,38 N=110	3,61 ± 2,97 N=64
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-2,14 ± 2,75	-1,21 ± 2,45	-1,59 ± 2,92	-1,34 ± 2,58
	Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	1,62 ± 1,91 N=27	1,31 ± 1,61 N=12	1,34 ± 1,74 N=24	1,75 ± 2,07 N=14
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,46 ± 1,89	-0,83 ± 1,16	-0,67 ± 1,77	-0,96 ± 1,03
	Objętość moczu wydalana na mikcję [ml]				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	177,12 ± 60,88 N=174	166,89 ± 55,51 N=42	175,55 ± 54,96 N=175	186,44 ± 65,65 N=88
	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	32,37 ± 40,42	23,69 ± 31,65	13,58 ± 44,64	6,36 ± 42,79
	<p>^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.</p> <p>- dodanie solifenacyny do tamsulosyny nie spowodowało dodatkowej poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS (IPSS-QoL) ani w skali postrzegania stanu pęcherza przez pacjenta (PPBC). Jednak subanaliza <i>post hoc</i> wykazała dodatkową poprawę w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w zmiennych związanych z jakością życia u mężczyzn w podgrupie z objawami zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu.</p> <p>Z uwagi na fakt, że w całej populacji uwzględnionej w badaniu zaobserwowano poprawę w zakresie objawów związanych z gromadzeniem moczu w pęcherzu, analizę podgrup <i>post hoc</i> oparto na wyjściowym zakresie objawów u pacjentów otrzymujących tamsulosynę w monoterapii lub w skojarzeniu z solifenacyną. Pacjenci z niewielkimi zaburzeniami gromadzenia moczu w pęcherzu (mniej niż jeden epizod parcia w ciągu 24 godzin lub mniej niż osiem mikcji na 24 godziny) odnieśli niewielką lub żadną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią tamsulosyną, ale</p>				

Referencja	Wyniki				Wnioski	
	<p>pacjenci z podgrupy wykazującej dwa lub więcej epizodów parcia na mocz w ciągu 24 godzin wykazali wyraźną poprawę podczas stosowania terapii skojarzonej solifenacyny i tamsulosyny. Nastąpiła znacząca poprawa w zakresie wyników cząstkowych dotyczących gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, liczbie epizodów parcia naglącego (3. lub 4. stopnia), częstotliwości mikcji, objętości mikcji i wyniku w skali TUFS. W porównaniu z monoterapią tamsulosyną, leczenie skojarzone wiązało się z poprawą całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, ale nie było poprawy dla wyniku cząstkowego związanego z mikcją.</p>					
	<p>Skuteczność kliniczna produktu skojarzonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu do monoterapii tamsulosyną w dawce 0,4 mg w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – podgrupa pacjentów z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu [22]^.</p>					
	Punkt końcowy	Grupa badana II, Produkt skojarzony zawierający solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg	Grupa badana IV, Monoterapia tamsulosyną w dawce 0,4 mg,	WMD produktu złożonego względem monoterapii [95% CI]		Wartość p
	Całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS (N=282)					
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	19,0 ± 3,9	19,1 ± 4,2	-		-
	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-6,81	-5,68	-1,13 [-2,90; 0,64]		p=0,2108
	Średnia liczba napadów parcia naglącego w ciągu 24 godzin (N=280)					
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	5,29 ± 2,95	5,81 ± 3,13	-		-
	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-2,76	-1,62	-1,14 [-2,04; -0,23]		p=0,0138
	Średnia liczba mikcji w ciągu 24 godzin (N=280)					
Wartość wyjściowa, średnia ± SD	11,35 ± 2,53	11,37 ± 2,24	-	-		
Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,89	-0,93	-0,96 [-1,68; -0,25]	p=0,0086		

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wyniki				Wnioski
	Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego w ciągu 24 godzin (N=92)				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	0,62 ± 1,45	0,44 ± 1,22	-	-
	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-1,33	-0,65	-0,68 [-1,28; -0,09]	p=0,0249
	Całkowity wynik parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu w ciągu 24 godzin, TUFS (N=280)				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	26,93 ± 8,04	27,50 ± 7,39	-	-
	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	-8,69	-4,76	-3,93 [-6,47; -1,39]	p=0,0026
	Objętość wydalana na mikcję [ml] (N=280)				
	Wartość wyjściowa, średnia ± SD	155,97 ± 44,72	155,46 ± 47,22	-	-
	Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, średnia ± SD	24,68	14,50	10,18 [-4,64; 25,01]	p=0,1775
	<p>^ wartości podane w referencji; IPSS kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. <i>International Prostate Score System</i>); TUFS - wynik parcia naglącego i częstotliwości oddawania moczu (ang. <i>Total Urgency and Frequency Score</i>).</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>- terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach leczenia były suchość w jamie ustnej i zaparcia. Suchość w jamie ustnej związaną z leczeniem zgłoszono łącznie u 47 (8,8%) pacjentów w grupach leczonych terapią skojarzoną, w porównaniu z 4 (2,3%) pacjentami otrzymującymi monoterapię tamsulosyną i 8 (6,2%) pacjentami leczonymi monoterapię solifenacyną.</p>				
Badania dotyczące trwałości leczenia i przestrzegania zaleceń przez pacjentów					
Drake i wsp. 2017 [32]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, którego celem była ocena wytrwałości w leczeniu i przestrzegania zaleceń przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali terapię α-blokerem i lekiem przeciwmuskarynowym w produkcie złożonym lub jako dwa leki podawane w terapii skojarzonej, jeśli oba leki zostały przepisane w ciągu 30 dni, N=1 891.</p>				<p>Wykazano, że wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) była znacznie większa u pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną dwoma tabletkami stosowanymi jednocześnie. Wyniki</p>

Referencja	Wyniki				Wnioski																														
	<p>W sumie 1 891 mężczyzn otrzymało α-bloker i lek przeciwmuskarynowy: 665 w postaci produktu złożonego i 1 226 w ramach terapii skojarzonej (tj. w osobnych tabletkach).</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), rozumiana jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego odstawienia produktu złożonego lub co najmniej jednego z leków podawanych jednocześnie w terapii skojarzonej (tj. ≥ 30 dni bez odnowienia recepty). Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>), drugorzędowy punkt końcowy, określane było jako wskaźnik posiadania leku (ang. <i>Medication Possession Ratio</i>; okres, w którym pacjenci posiadają lek) a zmianę leczenia (eksploracyjny punkt końcowy), zdefiniowano jako odsetek mężczyzn, którzy zmienili zaindeksowaną terapię skojarzoną na inną terapię skojarzoną (tj. jeśli co najmniej jeden zaindeksowany lek stosowany w ramach terapii skojarzonej został odstawiony i zastąpiony co najmniej jednym nowym lekiem po dacie ostatniej recepty, w ciągu 30 dni od daty zaprzestania).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>- mediana czasu do odstawienia leczenia była istotnie dłuższa w przypadku stosowania α-blokera i leku antymuskarynowego w produkcie złożonym w porównaniu z terapią towarzyszącą (414 vs. 112 dni; HR=2,04, 95% CI: 1,77, 2,35; $p < 0,0001$) a odsetek mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) przez 12 miesięcy był wyższy w grupie stosującej produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną (51,3% vs. 29,9%).</p> <p>Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) podczas stosowania produktu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32]^.</p> <table border="1" data-bbox="427 836 1632 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 836 647 948">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="647 836 940 948">Grupa badana, produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy</th> <th data-bbox="940 836 1240 948">Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego</th> <th data-bbox="1240 836 1467 948">HR/OR [95% CI]</th> <th data-bbox="1467 836 1632 948">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="427 948 1632 987" style="text-align: center;">Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 987 647 1070">Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]</td> <td data-bbox="647 987 940 1070">414 N=665</td> <td data-bbox="940 987 1240 1070">112 N=1226</td> <td data-bbox="1240 987 1467 1070">HR=2,04 [1,77; 2,35]^</td> <td data-bbox="1467 987 1632 1070">p<0,0001^</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1070 647 1203">Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)</td> <td data-bbox="647 1070 940 1203">341/665 (51,3%)</td> <td data-bbox="940 1070 1240 1203">367/1226 (29,9%)</td> <td data-bbox="1240 1070 1467 1203">OR=2,46 [2,02; 3,01]*</td> <td data-bbox="1467 1070 1632 1203">p<0,05*</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="427 1203 1632 1273" style="text-align: center;">Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α-bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera z solifenacyną</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1273 647 1353">Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]</td> <td data-bbox="647 1273 940 1353">414 N=665</td> <td data-bbox="940 1273 1240 1353">121 N=742</td> <td data-bbox="1240 1273 1467 1353">HR=1,94 [1,67; 2,26]^</td> <td data-bbox="1467 1273 1632 1353">p<0,0001^</td> </tr> </tbody> </table>				Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego	HR/OR [95% CI]	Wartość p	Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)					Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	112 N=1226	HR=2,04 [1,77; 2,35]^	p<0,0001^	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	367/1226 (29,9%)	OR=2,46 [2,02; 3,01]*	p<0,05*	Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α-bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera z solifenacyną					Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	121 N=742	HR=1,94 [1,67; 2,26]^	p<0,0001^	<p>badania wskazują również, że wytrwałość w leczeniu była wydłużona u mężczyzn, którzy otrzymywali terapię skojarzoną zawierającą solifenacynę w porównaniu z innymi lekami przeciwmuskarynowymi.</p>
Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego	HR/OR [95% CI]	Wartość p																															
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)																																			
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	112 N=1226	HR=2,04 [1,77; 2,35]^	p<0,0001^																															
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	341/665 (51,3%)	367/1226 (29,9%)	OR=2,46 [2,02; 3,01]*	p<0,05*																															
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α-bloker z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera z solifenacyną																																			
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	414 N=665	121 N=742	HR=1,94 [1,67; 2,26]^	p<0,0001^																															

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wyniki				Wnioski
	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%) 341/665 (51,3%)	225/742 (31,1%)	OR=2,42 [1,93; 3,03]*	p<0,05*	
^ wartości podane w referencji; * wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych w publikacji referencyjnej.					
<p>- mediana czasu do wytrwałości w leczeniu po 12. miesiącach była największa u mężczyzn w wieku 45-64 lat (217 dni i 40,3%) w porównaniu z mężczyznami w wieku 65-74 lat (189 dni i 38,5%) i ≥75 lat (150 dni i 35,1%), chociaż różnice nie były istotne statystycznie. Kiedy wyniki zostały podzielone według liczby leków otrzymanych w dniu zaindeksowania, nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian dla mediany czasu do odstawienia leczenia (zakres: 153–207 dni) i wytrwałości po 12 miesiącach (zakres: 34,0–40,3%). Podobnie, nie zaobserwowano znaczących różnic w medianie czasu do odstawienia i utrzymywania się leczenia po 12 miesiącach u mężczyzn, którym leczenie przepisał urolog (234 dni i 41,5%) w porównaniu z tymi przepisywanymi przez lekarza rodzinnego (148 dni i 35,1%; HR=0,89, 95% CI: 0,78, 1,02; p=0,095) lub przepisanych przez innych pracowników służby zdrowia (181 dni i 34,2%; HR=1,00, 95% CI: 0,83, 1,20; p=0,976);</p> <p>- średni wskaźnik posiadania leku (MPR) i odsetek mężczyzn przestrzegających zaleceń (ang. <i>adherence</i>) po 12 miesiącach leczenia były podobne dla mężczyzn, którzy otrzymali produkt złożony i terapię skojarzoną. Podobne dane dotyczące przestrzegania zaleceń w grupach stosujących produkt złożony i terapię skojarzoną były widoczne w podgrupie mężczyzn, którzy wytrwali w leczeniu po 12 miesiącach.</p> <p>Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) podczas stosowania produktu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-blokera i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [32]^.</p>					
	Punkt końcowy	Produkt złożony z α-blokera i leków antymuskarynowych	Terapia skojarzona		
			α-bloker	Leki antymuskarynowe	
Stąły współczynnik posiadania leków					
Średnia ± SD	0,91 (0,52) N=566	0,95 (0,37) N=726	0,89 (0,31) N=726		
Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali leczenia*, n (%)	453 (80,0%)	623 (85,8%)	546 (76,2%)		
Zmienny współczynnik posiadania leków					
Średnia ± SD	0,67 (0,31) N=566	0,69 (0,34) N=726	0,64 (0,32) N=726		
Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali leczenia *, n (%)	275 (48,6%)	358 (49,3%)	319 (94,9%)		
Stąły współczynnik posiadania leków, tylko wytrwali pacjenci					

Referencja	Wyniki			Wnioski																					
	Średnia ± SD	0,83 (0,21) N=313	0,93 (0,22) N=380	0,85 (0,22) N=380																					
	Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali leczenia *, n (%)	235 (75,1%)	324 (85,3%)	282 (74,2%)																					
<p>^ wartości podane w referencji; * współczynnik posiadania leków ≥80%.</p> <p>- w porównaniu z analizą podstawową (w której jako czas wskazujący na przerwanie leczenia przyjęto 30 dni) wydłużenie czasu użytego do zdefiniowania przerwania terapii skojarzonej do 45, 60 i 90 dni miało minimalny wpływ na wyniki terapii skojarzonej, ale wydłużyło medianę czasu do przerwania leczenia dla produktu złożonego. W każdym punkcie czasowym, mediana czasu do odstawienia i utrzymywania się w leczeniu po 12 miesiącach były istotnie dłuższe u mężczyzn, którzy otrzymywali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną (p<0,001 dla wszystkich ocen);</p> <p>- u wcześniej nieleczonych mężczyzn mediana czasu do odstawienia leczenia (384 vs. 113 dni) i wytrwałość w leczeniu po 12 miesiącach (49,6% vs. 30,9%) były istotnie dłuższe u pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną (HR=1,83, 95% CI: 1,60, 2,09; p<0,0001). Mediana czasu do odstawienia leczenia (414 vs. 198 dni) i wytrwałość w leczeniu po 12 miesiącach (51,3% vs. 38,7%) były również znacznie większe w grupie produktu złożonego w porównaniu z mężczyznami, którym przepisano jednoczesne leczenie skojarzone tego samego dnia (HR=1,46, 95% CI: 1,23, 1,72; p<0,0001). Podobnie, u mężczyzn, którzy otrzymali receptę na leczenie skojarzone w ciągu 60 dni, mediana czasu do odstawienia leczenia (424 vs. 90 dni) i wytrwałość w leczeniu po 12 miesiącach (52,2% vs. 25,7%) były znacznie dłuższe u tych pacjentów, którzy otrzymali produkt złożony w porównaniu z terapią skojarzoną (HR=2,17; 95% CI: 1,90; 2,48; p<0,0001);</p> <p>- podobny odsetek mężczyzn zmienił schemat leczenia w grupie, która otrzymywała terapię złożoną i leczenie skojarzone (odpowiednio 5,9% i 6,5%), przy czym większość mężczyzn przerwała leczenie i nie otrzymała recepty na nową kombinację w ciągu 30 dni. Ze względu na małą liczbę mężczyzn, którzy zmienili schemat leczenia, nie zaobserwowano wyraźnej preferencji względem leczenia, na które mężczyźni przestawiali się później.</p> <p>Zmiana schematu leczenia u mężczyzn, którym początkowo przepisano α-blokery i leczenie skojarzone za pomocą leków antymuskarynowych po 12 miesiącach w populacji pacjentów z objawami dolnych dróg moczowych [32]^.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Punkt końcowy</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Produkt złożony z α-blokera i leków antymuskarynowych</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Terapia skojarzona</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Zmiana schematu leczenia nietrwała po 12 miesiącach, n (%)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Zmiana na alternatywną terapię*</td> <td>19 (5,9%) N=324</td> <td>56 (6,5%) N=859</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Brak zmiany lub kontynuacja poprzedniej terapii#</td> <td>305 (94,1%)</td> <td>803 (93,5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Zmiana schematu leczenia na, n (%)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Terapię skojarzoną z nowym α-blokerem</td> <td>1 (5,3%) N=19</td> <td>5 (8,9%) N=56</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;">Terapie skojarzoną z nowym</td> <td>6 (31,6%)</td> <td>25 (44,6%)</td> </tr> </tbody> </table>					Punkt końcowy	Produkt złożony z α-blokera i leków antymuskarynowych	Terapia skojarzona	Zmiana schematu leczenia nietrwała po 12 miesiącach, n (%)			Zmiana na alternatywną terapię*	19 (5,9%) N=324	56 (6,5%) N=859	Brak zmiany lub kontynuacja poprzedniej terapii#	305 (94,1%)	803 (93,5%)	Zmiana schematu leczenia na, n (%)			Terapię skojarzoną z nowym α-blokerem	1 (5,3%) N=19	5 (8,9%) N=56	Terapie skojarzoną z nowym	6 (31,6%)	25 (44,6%)
Punkt końcowy	Produkt złożony z α-blokera i leków antymuskarynowych	Terapia skojarzona																							
Zmiana schematu leczenia nietrwała po 12 miesiącach, n (%)																									
Zmiana na alternatywną terapię*	19 (5,9%) N=324	56 (6,5%) N=859																							
Brak zmiany lub kontynuacja poprzedniej terapii#	305 (94,1%)	803 (93,5%)																							
Zmiana schematu leczenia na, n (%)																									
Terapię skojarzoną z nowym α-blokerem	1 (5,3%) N=19	5 (8,9%) N=56																							
Terapie skojarzoną z nowym	6 (31,6%)	25 (44,6%)																							

Referencja	Wyniki		Wnioski
	lekiem antymuskarynowym		
	Terapia skojarzona z tymi samymi lekami	9 (47,4%)	3 (5,4%)
	Terapia skojarzona z nowym α-blokerem i lekiem antymuskarynowym	3 (15,8%)	0 (0%)
	Na terapię złożoną	0 (0%)	23 (41,1%)
	Brak zmiany schematu leczenia, n (%)		
	Monoterapia α-blokerem	58 (19,0%) N=305	246 (30,6%) N=803
	Monoterapia lekami antymuskarynowymi	19 (6,2%)	107 (13,3%)
	Brak zmian terapii	228 (74,8%)	450 (56,0%)
Landeira i wsp. 2020 [33]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, którego celem była ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) w przypadku stosowania α-blokera i leków antymuskarynowych w produkcie złożonym w ustalonej dawce z terapią skojarzoną α-blokera i leków antymuskarynowych w dowolnej dawce u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych w Hiszpanii, N=999.</p>		<p>Leczenie α-blokerami i lekami antymuskarynowymi w postaci produktu złożonego o ustalonej dawce wiąże się z lepszą wytrwałością w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzeganiem zaleceń (ang. <i>adherence</i>) w porównaniu z terapią</p>
	<p>Spośród 3 114 zidentyfikowanych mężczyzn, 999 otrzymało α-bloker i lek przeciwmuskarynowy: 790 w postaci produktu złożonego i 209 jako kombinację dowolnych dawek w leczeniu skojarzonym. Ogółem, podczas 12-miesięcznego okresu</p>		

^ wartości podane w referencji; * alternatywna terapia skojarzona przepisana w ciągu 30 dni po odstawieniu wskaźnikowej terapii skojarzonej; #brak zalecanej alternatywnej terapii skojarzonej w ciągu 30 dni po odstawieniu indeksowanej terapii skojarzonej.

- mediana czasu do przerwania leczenia była istotnie dłuższa w przypadku produktu złożonego lub jednoczesnej terapii skojarzonej zawierającej α-blokery i solifenacynę (214 dni) w porównaniu z innymi terapiami skojarzonymi α-blokerami i lekami antymuskarynowymi (zakres: 47–164 dni; zakres HR=1,27–1,77, p=0,037). Podobnie, odsetek mężczyzn, którzy przetrwali okres 12 miesięcy leczenia, był wyższy w przypadku produktu złożonego lub jednoczesnej terapii skojarzonej zawierającej α-bloker i solifenacynę (40,7%) w porównaniu z innymi połączeniami α-blokerów i leków antymuskarynowych (zakres: 24,6- 31,4). W podgrupie mężczyzn, którzy otrzymywali α-bloker z solifenacyną, mediana czasu do odstawienia leku (414 vs. 121 dni; HR=1,94, 95% CI: 1,67, 2,26; p<0,0001) i utrzymywanie się na terapii przez 12 miesięcy (51,3 % vs. 31,1%) były znacznie większe u osób leczonych produktem złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną;
- wśród 75 mężczyzn, którzy zmienili schemat leczenia w grupie stosującej α-bloker i lek antymuskarynowy, podobny odsetek mężczyzn zmienił schemat leczenia z solifenacyny w porównaniu z innymi lekami przeciwmuskarynowymi (6,9% vs. zakres: 2,8–6,1%);
- podobna liczba mężczyzn otrzymała jakikolwiek produkt złożony (N=2408) lub jakąkolwiek terapię skojarzoną (N=2488). Mediana czasu do przerwania leczenia była istotnie dłuższa u mężczyzn, którzy otrzymywali jakikolwiek produkt złożony w porównaniu z jakimkolwiek leczeniem skojarzonym (nie osiągnięto vs. 193 dni; HR=2,28, 95% CI: 2,10, 2,48; p<0,0001); wytrwałość w leczeniu po 12 miesiącach była również większa (62,1% vs. 38,1%) w grupie stosującej produkt złożony.

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>poprzedzającego indeksację, 51,5% pacjentów stosowało α-bloker (47,7% w formie produktu złożonego a 65,6% w postaci terapii skojarzonej w dowolnej dawce), 15,5% stosowało leki antymuskarynowe (10,1% w formie produktu złożonego i 35,9% w formie terapii skojarzonej w dowolnej dawce), 2,0% pacjentów stosowało inhibitory 5α-reduktazy (1,3% w formie produktu złożonego i 4,8% w formie terapii skojarzonej w dowolnej dawce), 7,8% pacjentów stosowało terapię skojarzoną (5,9% w formie produktu złożonego i 14,8% w formie terapii skojarzonej w dowolnej dawce). W kohorcie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w dowolnej dawce najczęściej stosowano skojarzenia tamsulosyny i solifenacyny (n=53, 25,4%) oraz tamsulosyny i oksybutyniny (n=49, 23,4%).</p> <p>Głównym punktem końcowym była ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), definiowana jako czas od daty zaindeksowania w bazie danych (tj. pierwszego przepisanego leku) do pierwszego odstawienia co najmniej jednego z przyjmowanych leków podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji. Wskaźnik wytrwałości w leczeniu definiowano jako odsetek pacjentów, którzy nie odstawili żadnego z leków indeksowych podczas 12 miesięcy obserwacji. Stopień przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji mierzono za pomocą ustalonego wskaźnika posiadania leków. Dodatkowo oceniano odsetek mężczyzn, którzy zmienili schemat leczenia i wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w okresie 12-miesięcznej obserwacji z uwzględnieniem liczby wizyt u lekarza pierwszego kontaktu i specjalistów.</p> <p>Skuteczność kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> - na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera, mediana czasu do odstawienia leku wyniosła 125 dni (95% CI: 109, 151) w kohorcie przyjmującej produkt złożony i 31 dni (95% CI: 31, 36) dni w kohorcie terapii skojarzonej w dowolnej dawce. Najwyższy wskaźnik przerwania leczenia obserwowano w ciągu pierwszych 30 dni, szczególnie w kohorcie otrzymującej leczenie skojarzone w postaci dowolnej dawki; - wskaźnik wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) przez 12 miesięcy wyniósł 31,1% w kohorcie przyjmującej produkt złożony i 8,9% w kohorcie z terapią skojarzoną w dowolnej dawce. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów z kohorty stosującej produkt złożony było około trzy razy mniejsze niż u pacjentów z kohorty z leczeniem skojarzonym w dowolnej dawce (HR=2,9; 95% CI: 2,4, 3,4; p<0,0001); - prawdopodobieństwo wytrwałości w leczeniu wzrastało wraz z wiekiem; pacjenci w wieku >80 lat częściej kontynuowali leczenie niż pacjenci w wieku <65 lat (HR=0,7; 95% CI: 0,5, 0,9; p=0,0023). Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia również wzrastało wraz z obecnością ≥ 5 leków w historii leczenia (HR=0,7; 95% CI: 0,6, 0,9; p=0,0003) oraz wcześniejszym stosowaniem α-blokerów (HR=0,8; 95% CI: 0,7, 1,0 ; p=0,0314) oraz kombinacji α-blokerów i leków antymuskarynowych (innych niż terapia indeksowa) lub α-blokerów i inhibitorów 5α-reduktazy (HR=0,7; 95% CI: 0,5, 0,9; p=0,0227); - wyniki wszystkich analiz wrażliwości potwierdziły, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów leczonych produktem złożonym było istotnie mniejsze w porównaniu z pacjentami leczonymi terapią skojarzoną w dowolnych dawkach, z HR między 2,0 a 3,2 w analizach wieloczynnikowych (p<0,0001); - średni (SD) wskaźnik posiadania leków, opisujący stopień przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) był wyższy w kohorcie przyjmującej produkt złożony (48,8, SD=37,2) w porównaniu z kohortą otrzymującą terapię skojarzoną (23,1, SD=28,4), a więcej pacjentów w kohorcie leczonej produktem złożonym przestrzegало zaleceń (n=270/790, 34,2%) w porównaniu z kohortą otrzymującą terapię skojarzoną (n=21/209, 10,0%). Po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających, takich jak wiek pacjenta, polipragmazja i poprzednie leczenie, wieloczynnikowy model liniowy potwierdził, że pacjenci w kohorcie stosującej terapię skojarzoną mieli znacznie niższy wskaźnik posiadania leków niż w kohorcie przyjmującej produkt złożony (różnica -30,1, 95% CI: -35,5, -24,7; p<0,0001); - spośród 734 pacjentów, którzy przerwali leczenie indeksowe, 209 (28,5%) przeszło na inną terapię z tej samej klasy leków. Odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie był wyższy w kohorcie z terapią skojarzoną (n=148/189, 78,3%) niż w kohorcie leczonej produktem złożonym (n=61/545, 11,2%). Odpowiednio 11 (5,7%), 151 (72,2%) i 47 (22,5%) pacjentów, którzy 	<p>skojarzoną dwoma lekami w dowolnej dawce.</p>

Referencja	Wyniki				Wnioski																																			
	<p>przerwali leczenie, przeszło na nową kombinację α-bloker + leku antymuskarynowego, nową monoterapię α-blokerem lub nową monoterapię lekiem antymuskarynowym;</p> <p>- większość pacjentów (99,5%) w obu kohortach badania odbyła ≥ 1 wizytę u lekarza rodzinnego. Odsetek pacjentów, którzy odbyli ≥ 1 wizytę u urologa, wyniósł 57,2% w kohorcie przyjmującej produkt złożony i 45,5% w kohorcie otrzymującej lek skojarzony w wolnej dawce, a średnia (SD) liczba wizyt była podobna w obu kohortach. Odsetek pacjentów, którzy odbyli ≥ 1 wizytę u innego specjalisty, wyniósł odpowiednio 47,8% i 59,8% w kohortach przyjmującej produkt złożony i terapię skojarzoną w wolnej dawce.</p> <p>Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) i przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego α-bloker i lek antymuskarynowy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-bloker i leku antymuskarynowego przez mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [33]^.</p>																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana, produkt złożony zawierający α-bloker i lek antymuskarynowy, N=790</th> <th>Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α-bloker i leku antymuskarynowego, N=209</th> <th>HR/WMD [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)</td> </tr> <tr> <td>Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]</td> <td>125 [zakres: 109-151]</td> <td>31 [zakres: 31-36]</td> <td>HR=2,9 [2,4; 3,4]^</td> <td>p<0,0001^</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)</td> <td>246/790 (31,1%)*</td> <td>19/209 (8,9%)*</td> <td>OR=4,52 [2,73; 7,85]*</td> <td>p<0,05*</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)</td> </tr> <tr> <td>MPR, średnia \pm SD</td> <td>48,8 \pm 37,2</td> <td>23,1 \pm 28,4</td> <td>HR=3,40 [2,27; 5,18]^</td> <td>p<0,05*</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń, n (%)</td> <td>270/790 (34,2%)</td> <td>21/209 (10,0%)</td> <td>OR=4,65 [2,89; 7,47]*</td> <td>p<0,05*</td> </tr> </tbody> </table>				Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy, N=790	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloker i leku antymuskarynowego, N=209	HR/WMD [95% CI]	Wartość p	Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)					Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-36]	HR=2,9 [2,4; 3,4]^	p<0,0001^	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	246/790 (31,1%)*	19/209 (8,9%)*	OR=4,52 [2,73; 7,85]*	p<0,05*	Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)					MPR, średnia \pm SD	48,8 \pm 37,2	23,1 \pm 28,4	HR=3,40 [2,27; 5,18]^	p<0,05*	Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń, n (%)	270/790 (34,2%)	21/209 (10,0%)	OR=4,65 [2,89; 7,47]*	p<0,05*	
Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający α -bloker i lek antymuskarynowy, N=790	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloker i leku antymuskarynowego, N=209	HR/WMD [95% CI]	Wartość p																																				
Wytrwałość w leczeniu (ang. <i>persistence</i>)																																								
Mediana czasu do odstawienia leczenia [dni]	125 [zakres: 109-151]	31 [zakres: 31-36]	HR=2,9 [2,4; 3,4]^	p<0,0001^																																				
Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	246/790 (31,1%)*	19/209 (8,9%)*	OR=4,52 [2,73; 7,85]*	p<0,05*																																				
Przestrzeganie zaleceń (ang. <i>adherence</i>)																																								
MPR, średnia \pm SD	48,8 \pm 37,2	23,1 \pm 28,4	HR=3,40 [2,27; 5,18]^	p<0,05*																																				
Odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń, n (%)	270/790 (34,2%)	21/209 (10,0%)	OR=4,65 [2,89; 7,47]*	p<0,05*																																				
	<p>Analiza Kaplana-Meiera mająca na celu ocenę 12-miesięcznej wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) pacjentów otrzymujących produkt złożony w porównaniu do terapii skojarzonej solifenacyny z tamsulosyną wykazała dłuższą medianę czasu do przerwania leczenia w kohorcie stosującej produkt złożony (125 dni; 95% CI: 109, 151) niż w kohorcie leczonej terapią skojarzoną (31 dni, 95% CI: 31, 46). Podobnie wskaźnik wytrwałości w leczeniu był wyższy w kohorcie przyjmującej produkt złożony (31,1%) niż w kohorcie terapii skojarzonej solifenacyny z tamsulosyną (12,7%). Wieloczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Coxa wykazał, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjentów z kohorty przyjmującej solifenacynę i tamsulosynę w</p>																																							

Referencja	Wyniki	Wnioski
	<p>produkcie złożonym było około trzy razy mniejsze niż u pacjentów z kohorty leczonej terapią skojarzoną (HR=2,7; 95% CI: 1,9, 3,6; p<0,0001). Prawdopodobieństwo wytrwałości w leczeniu było większe u pacjentów w wieku 65-80 lat (HR=0,8; 95% CI: 0,7, 1,0; p<0,05) lub >80 lat (HR=0,6; 95% CI: 0,5, 0,8; p<0,0012) w porównaniu z osobami w wieku <65 lat, u osób przyjmujących ≥5 leków w przeszłości (HR=0,7; 95% CI: 0,6, 0,9; p=0,0011) oraz u osób z wcześniejszym stosowaniem α-blokerów (HR=0,8; 95% CI: 0,7, 0,9; p=0,0077) i terapią skojarzoną α-blokerem i lekiem antymuskarynowym (inną niż terapia indeksowa) lub α-blokerem i inhibitorem 5α-reduktazy (HR=0,6; 95% CI: 0,4, 0,9; p=0,0102).</p> <p>Podobnie, po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających, wieloczynnikowa analiza z wykorzystaniem modeli liniowych potwierdziła, że pacjenci w kohorcie z terapią skojarzoną mieli znacznie niższy wskaźnik posiadania leków, określający stopień przestrzegania zaleceń przez pacjenta (ang. <i>adherence</i>), niż w kohorcie przyjmującej produkt złożony (różnica -31,3; p<0,0001). Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence</i>) było wyższe u pacjentów w wieku 65-80 lat (różnica 7,2; p=0,0112) lub >80 lat (różnica 14,2; p=0,0003) w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat, u pacjentów przyjmujących w przeszłości ≥5 leków (różnica 10,2; p=0,0004) oraz u osób wcześniej leczonych α-blokerami (różnica 9,0; p=0,0003) lub lekami antymuskarynowymi (różnica 12,2; p=0,0020).</p>	
<p>Eisen i wsp. [34]</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, którego celem była ocena rzeczywistej wytrwałości (ang. <i>persistence</i>) i przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, otrzymujących dutasteryd i tamsulosynę w produkcie złożonym o ustalonej dawce lub terapią skojarzoną α-blokerem i inhibitorem 5α-reduktazy w dowolnej dawce, N=141 667.</p> <p>Do badania włączono łącznie 141 667 pacjentów, z czego 86 057 pacjentów otrzymywało dutasteryd i tamsulosynę w produkcie złożonym o ustalonej dawce a 55 610 pacjentów – terapią skojarzoną α-blokerem i inhibitorem 5α-reduktazy w dowolnej dawce.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>), mierzonej jako czas do przerwania leczenia (tj. 90-dniowej przerwy w leczeniu). Stopień przestrzegania zaleceń (ang. <i>adherence</i>) mierzono jako wskaźnik posiadania leków, oparty na porównaniu średniego czasu przepisywania i oczekiwanego czasu trwania leczenia. Dokonano także oceny czynników wpływających na wytrwałość w leczeniu i stopień przestrzegania zaleceń a także porównano recepty po zakończeniu wstępnego leczenia.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaobserwowano niewielkie różnice w czasie do odstawienia leku między grupą otrzymującą produkt złożony a grupą otrzymującą terapią skojarzoną, gdy zastosowano definicję 90-dniowej przerwy. Różnice w wytrwałości w leczeniu (ang. <i>persistence</i>) były na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu produktem złożonym w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Podobny trend zaobserwowano również w 6 miesiącu leczenia, chociaż wielkość różnicy była mniejsza; - występowały statystycznie istotne różnice w wytrwałości w leczeniu na korzyść terapii skojarzonej w miesiącach 6. i 48., jednak ta zależność uległa odwróceniu na korzyść produktu złożonego w miesiącach 12., 18. i 24. 	<p>Przestrzeganie zaleceń przez pacjentów (ang. <i>adherence</i>) było znacznie wyższe u pacjentów otrzymujących dutasteryd i tamsulosynę w postaci produktu złożonego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną.</p>

Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu (definicja 90-dniowa) dutasterydem i tamsulosyną w produkcie złożonym o ustalonej dawce i terapią skojarzoną α -blokerą i inhibitora 5 α -reduktazy w każdym punkcie czasowym w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [34]^.

Punkt czasowy	Produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę	Terapia skojarzona α -blokerą i inhibitora 5 α -reduktazy
Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu, % (wartość p dla wskazania różnicy pomiędzy terapią skojarzoną a produktem złożonym zawierającym dutasteryd i tamsulosynę)		
6 miesiąc od daty zaindeksowania	58,7%	61,2% p<0,0001
12 miesiąc od daty zaindeksowania	41,8%	41,4% p=0,0768
18 miesiąc od daty zaindeksowania	33,4%	32,3% p<0,0001
24 miesiąc od daty zaindeksowania	28,2%	27,1% p<0,0001
36 miesiąc od daty zaindeksowania	21,3%	21,0% p=0,0840
48 miesiąc od daty zaindeksowania	16,6%	17,3% p<0,0001

- tylko 41,8% pacjentów leczonych produktem złożonym i 41,0% pacjentów leczonych terapią skojarzoną α -blokerą i inhibitora 5 α -reduktazy kontynuowało leczenie w 12. miesiącu, a odsetek ten uległ obniżeniu odpowiednio do 28,2% i 27,1% w 24. miesiącu;
- wytrwałość w leczeniu była niska, zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem się luki stosowanej do definiowania przerwania leczenia. Zarówno w przypadku przerwy 30-dniowej, jak i 60-dniowej, zaobserwowano niewielkie różnice w czasie do przerwania leczenia między grupami otrzymującymi terapię produktem złożonym i terapią skojarzoną;
- przy 60-dniowej przerwie w leczeniu, analiza regresji logistycznej wykazała statystycznie istotne różnice w utrzymaniu leczenia na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu z terapią produktem złożonym (54,6 vs. z 53,6%, p<0,0001) w 6. miesiącu. Różnice były statystycznie istotne na korzyść terapii produktem złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną α -blokerą i inhibitora 5 α -reduktazy oraz w porównaniu z terapią skojarzoną tamsulosyną i finasterydem we wszystkich innych punktach czasowych (miesiące 12. – 48., p<0,0001);
- przy 30-dniowej przerwie w leczeniu, analiza regresji logistycznej wykazała statystycznie istotne różnice w utrzymaniu leczenia na korzyść terapii produktem złożonym w porównaniu z terapią skojarzoną α -blokerą i inhibitora 5 α -reduktazy we wszystkich punktach czasowych oraz w porównaniu z terapią skojarzoną tamsulosyną i finasterydem we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem 6. miesiąca (p<0,0001).

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wyniki				Wnioski
	Wytrwałość w leczeniu (ang. persistence) i przestrzeganie zaleceń (ang. adherence) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α-bloкера i inhibitora 5α-reduktazy przez mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – Eisen i wsp. 2020 [34]^.				
	Punkt końcowy	Grupa badana, produkt złożony zawierający dutasteryd i tamsulosynę, N=86 057	Grupa kontrolna, terapia skojarzona obejmująca podawanie α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy, N=55 610	OR [95% CI]	Wartość p [^]
	Wytrwałość w leczeniu (ang. persistence)				
	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 12 miesięcy, n (%)	35 972/86 057 (41,8%)	22 800/55 610 (41,0%)	1,03 [1,01; 1,06]*	p<0,0001
	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu 24 miesięcy, n (%)	24 268/86 057 (28,2%)	15 070/55 610 (27,1%)	1,06 [1,02; 1,08]*	p<0,0001
	Przestrzeganie zaleceń (ang. adherence)				
	Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,80$, n (%)	54 301/86 057 (63,1%)	32 143/55 610 (57,8%)	1,25 [1,22; 1,28]*	p<0,0001
	Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,75$, n (%)	58 347/86 057 (67,8%)	34 812/55 610 (62,6%)	1,26 [1,23; 1,29]*	p<0,0001
	Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem MPR $\geq 0,70$, n (%)	61 789/86 057 (71,8%)	37 204/55 610 (66,9%)	1,06 [1,23; 1,29]*	p<0,0001
	MPR - wskaźnik posiadania leków (ang. Medication Possession Ratio). ^wartości podane w referencji.				
- większy odsetek pacjentów otrzymujących produkt złożony miał wskaźnik posiadania leków $\geq 0,80$, $\geq 0,75$ i $\geq 0,70$, określający stopień przestrzegania zaleceń (ang. adherence) w porównaniu z terapią skojarzoną α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy i terapią skojarzoną tamsulosyny i finasterydu (p<0,0001). Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej potwierdziła, że terapia produktem złożonym wiązała się z większym przestrzeganiem zaleceń w porównaniu z terapią skojarzoną α -bloкера i inhibitora 5 α -reduktazy.					

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wyniki					Wnioski	
	Odsetek pacjentów, którzy wytrwali w leczeniu produktem złożonym zawierającym dutasteryd i tamsulosynę, terapii skojarzonej α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy oraz tamsulosyny i finasterydu w populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [34]^.						
		Produkt złożony z dutasterynu i tamsulosyny	Terapia skojarzona α -blokeru i inhibitora 5 α -reduktazy	χ^2 vs. produktowi złożonemu z dutasterynu i tamsulosyny	Terapia skojarzona tamsulosyny i finasterydu	χ^2 vs. produktowi złożonemu z dutasterynu i tamsulosyny	
	MPR $\geq 0,80$, %	63,1%	57,8%	<0,0001	58,8%	<0,0001	
	MPR $\geq 0,75$, %	67,8%	62,6%	<0,0001	63,5%	<0,0001	
	MPR $\geq 0,70$, %	71,8%	66,9%	<0,0001	67,6%	<0,0001	
<p>MPR - wskaźnik posiadania leków (ang. <i>Medication Possession Ratio</i>). ^wartości podane w referencji.</p> <p>- terapia indeksowa została wznowiona w ciągu 90 dni od przerwania leczenia przez niewielki odsetek pacjentów - 1,6% pacjentów leczonych produktem złożonym i 2,6% otrzymujących terapię skojarzoną α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy. Leczenie zostało zmienione w ciągu 90 dni od przerwania leczenia odpowiednio u 5,3% i 3,2% pacjentów leczonych produktem złożonym i terapią skojarzoną α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy a 76,9% pacjentów w ramieniu leczonym produktem złożonym i 79,0% pacjentów z grupy leczonej terapią skojarzoną α-blokeru i inhibitora 5α-reduktazy miało potwierdzone przerwanie leczenia.</p>							

IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUF5 - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); PPBC - postrzeganie stanu pęcherza przez pacjenta (ang. *Patient Perception of Bladder Condition*); IPSS-QoL - Międzynarodowy Kwestionariusz Oceny Nasilenia Objawów łagodnego Rozrostu Gruczołu Krokowego - Jakość życia (ang. *International Prostate Symptom Score - Quality of Life Index*); MPR - wskaźnik posiadania leku (ang. *Medication Possession Ratio*).

16.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Li i wsp. 2015 [38], Gong i wsp. 2015 [39], Song i wsp. 2020 [41];
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Dimitropoulos i wsp. 2015 [37], Pang i wsp. 2021 [40], [42]-[43].

Zidentyfikowano wszystkie badania pierwotne uwzględnione w ww. opracowaniach, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Charakterystyka i wyniki z opracowań (badań) wtórnych zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 85. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie solifenacyny i tamsulosyny w populacji pacjentów cierpiących na objawy ze strony dolnych dróg moczowych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą			
Li i wsp. 2015 [38]	<p><u>Cel przeglądu:</u> Wyjaśnienie skuteczności i bezpieczeństwa metody leczenia skojarzonego solifenacyny i tamsulosyny w przypadku pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS).</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, których losowo przydzielono do leczenia skojarzonego solifenacyny i tamsulosyny w</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science i EMBASE; - publikacje opublikowane przed 14 stycznia 2014 roku; - strategia wyszukiwania łączyła i eksplodowała hasła „LUTS”, „solifenacyna”, „doustny kontrolowany system wchłaniania” i „tamsulosyna”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - kontrolowane placebo randomizowane badania kliniczne obejmujące populację mężczyzn z LUTS, w których porównano połączenie solifenacyny i tamsulosyny</p>	<p>Podczas wstępnego przeszukiwania bazy danych zidentyfikowano łącznie cztery referencje. Wykluczono 1 streszczenie artykułu konferencyjnego, co dało w sumie trzy badania randomizowane, które spełniły kryteria badania. Te trzy badania obejmowały 2 036 pacjentów otrzymujących solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, solifenacynę w dawce 9 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, monoterapię tamsulosyną w dawce 0,4 mg lub placebo.</p> <p><u>Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla produktu złożonego z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg.</u></p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u> - we wszystkich badaniach oceniano zmianę w całkowitym wyniku w kwestionariuszu IPSS. Odnotowano istotną poprawę w porównaniu z placebo po zastosowaniu solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (WMD=-1,50; 95% CI: -2,30; -0,70; p=0,0002). Nie uzyskano istotnej poprawy od wartości wyjściowej do ostatniego dnia leczenia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg w przypadku</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub placebo.</p>	<p>z monoterapią tamsulosyną lub placebo;</p> <p>- publikacje w dowolnym języku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- odniesienia związane z abstraktami konferencyjnymi;</p> <p>- badania nie przeprowadzone na ludziach;</p> <p>- artykuły redakcyjne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>- solifenacyna w dawce 6 mg i tamsulosyna w dawce 0,4 mg;</p> <p>- solifenacyna w dawce 9 mg i tamsulosyna w dawce 0,4 mg;</p> <p>- monoterapią tamsulosyną w dawce 0,4 mg;</p> <p>- placebo.</p>	<p>stosowania solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny (WMD=-0,39; 95% CI: -1,20; 0,41; p=0,34);</p> <p>- wyniki związane z gromadzeniem moczu w kwestionariuszu IPSS zbadano w 2 badaniach. Istotną poprawę w porównaniu z placebo uzyskano po zastosowaniu solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (WMD=-0,98; 95% CI: -1,44; -0,52; p<0,0001);</p> <p>- wyniki związane z mikcją w kwestionariuszu IPSS badano w dwóch badaniach. W przypadku wyników dla mikcji w kwestionariuszu IPSS, istotną poprawę od wartości wyjściowej do ostatniego dnia leczenia w porównaniu z placebo osiągnięto po zastosowaniu solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny (WMD=-0,70; 95% CI: -1,32; -0,08; p=0,03);</p> <p>- całkowity wskaźnik parcia naglącego i częstości badano w 2 badaniach. W przypadku wyniku w skali TUFS znaczącą poprawę od wartości wyjściowej do ostatniego dnia leczenia w porównaniu z placebo osiągnięto po podaniu solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny (WMD=-3,01; 95% CI: -4,36; -1,65; p<0,0001). Znaczącą poprawę wyniku w skali TUFS od początku leczenia do ostatniego dnia leczenia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną uzyskano po podaniu solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny (WMD=-1,57; 95% CI: -2,78; -0,36; p=0,01);</p> <p>- zmniejszenie liczby mikcji w ciągu 24 godzin od wartości wyjściowej do ostatniego dnia leczenia było istotnie większe w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyny (WMD=-1,03; 95% CI: -1,36; -0,71; p<0,00001) w porównaniu z placebo. Zmniejszenie oddawania moczu w ciągu 24 godzin od wartości wyjściowej do wartości mierzonej w ostatnim dniu leczenia było istotnie większe w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyny (WMD=-0,65; 95% CI: -0,96; -0,35; p<0,0001) w porównaniu z monoterapią tamsulosyną;</p> <p>- zwiększenie objętości wydalanej podczas mikcji od początku do końca leczenia było istotnie większe w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyna (WMD=27,23; 95% CI: 21,25; 33,20; p<0,00001) w porównaniu z placebo. Zwiększenie objętości wydalanej podczas mikcji od wartości wyjściowej do końca leczenia było istotnie większe w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyna (WMD=21,11; 95% CI: 15,05; 27,18; p<0,00001) w porównaniu z monoterapią tamsulosyną;</p> <p>- zmniejszenie liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin od punktu wyjściowego do końca leczenia było istotnie większe w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyna (WMD=-0,64; 95% CI: -1,05; -0,22; p=0,003) w porównaniu z placebo. Solifenacyna w dawce 6 mg plus tamsulosyna nie powodowała istotnej poprawy epizodów parć naglących w ciągu 24 godzin w porównaniu z monoterapią tamsulosyną;</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> - solifenacyna 6 mg plus tamsulosyna nie powodowała istotnej poprawy epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin w porównaniu z placebo ani poprawy epizodów nietrzymania moczu z parcia na dobę w porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub placebo; - objętość pozostałości po mikcji badano w dwóch badaniach. Wzrost pozostałości moczu po mikcji od początku do końca leczenia był istotnie większy w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg plus tamsulosyna (WMD=16,23; 95% CI: 6,31; 26,15; p=0,001) w porównaniu z placebo; - solifenacyna 6 mg plus tamsulosyna nie poprawiły istotnie Qmax, nie zwiększała istotnie ryzyka zatrzymania moczu ani ostrego zatrzymania moczu w porównaniu z monoterapią tamsulosyną lub placebo; - terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi we wszystkich grupach terapeutycznych były suchość w jamie ustnej i zaparcia. Suchość w jamie ustnej (RR=6,39; 95% CI: 2,94; 13,91; p<0,00001), zaparcia (RR=4,97; 95% CI: 1,51; 11,36; p=0,008) występowały częściej w przypadku solifenacyny 6 mg plus tamsulosyny niż placebo. <p>Wnioski: Produkt złożony z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg znacząco złagodził objawy związane z gromadzeniem i oddawaniem moczu w porównaniu z placebo, a także objawy związane z gromadzeniem moczu w porównaniu z monoterapią tamsulosyną u mężczyzn z LUTS. Produkt złożony był dobrze tolerowany, ryzyko zatrzymania moczu związane z terapią skojarzoną było minimalne.</p>
<p>Gong i wsp. 2015 [39]</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego tamsulosyną i solifenacyną w porównaniu z monoterapią tamsulosyną w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed, EMBASE, baza danych Cochrane Library, Google Scholar i China National Knowledge Infrastructure (CNKI) do 2015 roku; - strategia wyszukiwania łączyła kombinacje następujących terminów: „tamsulosyna”, „solifenacyna”, „alfa-adrenolityk” lub „receptor alfa-1-adrenergiczny”, „antagonista muskarynowy” lub „antymuskarynowy” lub „antycholinergiczny”, „objawy ze 	<p>Ostatecznie do meta-analizy zakwalifikowano łącznie 7 artykułów, w których wzięło udział łącznie 3 063 uczestników, w tym 1 985 (64,81%) w grupie otrzymującej łącznie tamsulosynę i solifenacynę oraz 1 078 (35,19%) w grupie otrzymującej monoterapię tamsulosyną. Spośród 7 artykułów, w 2 badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tamsulosyny w połączeniu z solifenacyną. Jeden artykuł napisano w języku chińskim, a pozostałe w języku angielskim.</p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki dotyczące gromadzenia moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS oceniono w czterech badaniach. Wynik ujawnił, że skojarzona terapia tamsulosyną i solifenacyną wiązała się z dramatycznie większą poprawą wyników w kwestionariuszu IPSS w porównaniu z monoterapią tamsulosyną (WMD=-0,60; 95% CI: -0,81; -0,38, p<0,0001). Pięć badań badało jakość życia a wyniki sugerowały, że jakość życia pacjentów w grupie

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, których losowo przydzielono do leczenia tamsulosyną lub leczenia skojarzonego solifenacyny z tamsulosyną.</p>	<p>strony dolnych dróg moczowych” lub „LUTS”, „łagodny rozrost gruczołu krokowego” lub „BPH”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane; - badanie przeprowadzone u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanym z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego; - pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną tamsulosyną i solifenacyną w porównaniu z monoterapią tamsulosyną; <p>- badanie wykazało co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: wynik w kwestionariuszu IPSS, jakość życia, maksymalny przepływ moczu i objętość moczu zalegająca po mikcji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania dotyczące objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanego z innymi chorobami, ale neurogenne i nie związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego; - pacjenci mieli historię operacji prostaty lub raka prostaty; - pacjenci mieli czynną infekcję dróg moczowych; - artykuły były powtarzającymi się raportami. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona solifenacyny i tamsulosyny; 	<p>terapii skojarzonej była znacznie lepsza niż w grupie monoterapii (WMD=-0,23; 95% CI: -0,34; -0,11, p<0,0001);</p> <ul style="list-style-type: none"> - sześć badań dostarczyło danych dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS, podczas gdy dane dotyczące mikcji ocenianej w kwestionariuszu IPSS były dostępne w czterech badaniach. Zbiorcze wyniki wykazały, że nie było istotnych różnic między grupą leczoną tamsulosyną i solifenacyną w skojarzeniu a grupą otrzymującą monoterapię tamsulosyną ani w całkowitym wyniku (WMD=-0,80; 95% CI: -1,74; -0,15, p=0,097) ani w wyniku mikcji w kwestionariuszu IPSS (WMD=0,10; 95% CI: -0,17; 0,36, p=0,474); - maksymalną szybkość przepływu moczu (Qmax) omówiono w pięciu badaniach. Wyniki pokazały, że nie było istotnej różnicy między grupą leczoną skojarzoną a monoterapią (WMD=0,08; 95% CI: -0,33; 0,49, p=0,698). Jeśli chodzi o pozostałość moczu po mikcji (PVR), odnotowano ją w pięciu badaniach a wyniki wykazały, że terapia skojarzona tamsulosyną i solifenacyną zwiększyła pozostałość moczu po mikcji bardziej niż monoterapia tamsulosyną (WMD=10,78 ml; 95% CI: 4,40; 17,17, p=0,001); - pacjenci leczeni terapią skojarzoną tamsulosyną i solifenacyną mieli mniej mikcji w ciągu 24 godzin (WMD=-0,70; 95% CI: -0,86; -0,55, p<0,0001) i epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin (WMD=-0,26; 95% CI: -0,48; -0,05, p=0,018) niż osoby leczone tamsulosyną w monoterapii. Parametry oceniały trzy badania; - cztery badania raportowały pojawiające się zdarzenia niepożądane, które obejmowały suchość w jamie ustnej, zaparcia, niestrawność, nudności i zawroty głowy. W badaniu Yamaguchi i wsp. oraz w badaniach SATURN i NEPTUNE najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej i zaparcia. Ponadto w obu badaniach SATURN i NEPTUNE odnotowano mniej niż 2% częstości występowania niestrawność i nudności w grupie terapii skojarzonej. Wynik meta-analizy wykazał, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej tamsulosynę i solifenacynę w skojarzeniu wynosiła 30,82%, podczas gdy w grupie otrzymującej monoterapię tamsulosyną wynosiła około 25,75%. Całkowite ryzyko względne zdarzeń niepożądanych wyniosło 1,15 (95% CI: 1,03; 1,28; p=0,014). <p>Wnioski: Meta-analiza wykazała znaczące korzyści terapii skojarzonej tamsulosyną i solifenacyną w zakresie gromadzenia moczu w pęcherzu ocenianego w kwestionariuszu IPSS, jakości życia, mikcji i epizodów parć naglących w ciągu 24 godzin w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Nie zaobserwowano różnic dotyczących całkowitego wyniku i mikcji ocenianej w kwestionariuszu IPSS oraz maksymalnej szybkości przepływu moczu pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Ponadto, mimo że zaobserwowano statystycznie istotny wzrost moczu pozostałego po mikcji w grupie terapii skojarzonej, bezwzględna wielkość zmiany była niewielka, nieistotna klinicznie. Ponadto częstość</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- monoterapia tamsulosyną.	występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach otrzymujących terapię skojarzoną i monoterapię.
Song i wsp. 2020 [41]	<p><u>Cel przeglądu:</u> systematyczna ocena skuteczności skojarzenia tamsulosyny z solifenacyną i dostarczenie dowodów klinicznych na leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane Library, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure, chińska baza danych literatury biomedycznej i platforma usług informacyjnych Wanfang; - strategia wyszukiwania łączyła kombinacje następujących terminów: „tamsulosyna”, „solifenacyna”, „objawy ze strony dolnych dróg moczowych” lub „LUTS”, „łagodny rozrost gruczołu krokowego” lub „BPH”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane i z grupą kontrolną; - badanie przeprowadzone u pacjentów powyżej 40 roku życia, z całkowitą oceną objawów prostaty w kwestionariuszu IPSS ≥ 8 i łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, zdiagnozowanego za pomocą ultrasonografii; - pacjenci byli leczeni terapią skojarzoną tamsulosyną i solifenacyną w porównaniu z monoterapią tamsulosyną; - badanie wykazało co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: wynik całkowity i wyniki w podskalach kwestionariusza IPSS, jakość życia, maksymalny przepływ moczu,</p>	<p>W sumie wybrano 789 potencjalnie istotnych artykułów zgodnie ze strategią wyszukiwania. Siedemnaście publikacji z 3 767 pacjentami zostało ostatecznie włączone do meta-analizy. Wśród tych rekrutowanych osób 1870 otrzymywało tamsulosynę w połączeniu z terapią solifenacyną, a 1897 otrzymywało tamsulosynę w monoterapii. Spośród tych badań 12 przeprowadzono na populacjach azjatyckich, a 5 na populacjach kaukaskich.</p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u> - łącznie 17 badań oceniało całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS. Wyniki pokazały, że różnica między obiema grupami była istotna statystycznie (WMD=-1,65, 95% CI: -2,617; -0,682, $p=0,001$). Wyniki meta-analizy wskazują, że leczenie tamsulosyną/solifenacyną wiązało się z większym zmniejszeniem całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS w porównaniu z monoterapią tamsulosyną; - łącznie w 7 badaniach porównano międzynarodowy wskaźnik objawów gruczołu krokowego związany z gromadzeniem moczu w pęcherzu w kwestionariuszu IPSS, a wyniki pokazały, że różnica między dwiema grupami nie była istotna statystycznie (WMD=-0,276, 95% CI: -0,625; 0,073, $p=0,121$); - łącznie 8 badań porównywało międzynarodowy wskaźnik objawów gruczołu krokowego podczas oddawania moczu w kwestionariuszu IPSS. Wyniki pokazały, że różnica między dwiema grupami nie była istotna statystycznie (WMD=-0,311, 95% CI: -0,655; 0,033, $p=0,076$); - w 13 badaniach dokonano porównania maksymalnej szybkości przepływu moczu (Q_{max}). Wyniki pokazały, że różnica między obiema grupami była istotna statystycznie (WMD=1,270, 95% CI: 0,266; 2,274, $p=0,013$). Wyniki meta-analizy wykazały, że terapia tamsulosyną/solifenacyną może zwiększyć Q_{max} pacjentów w porównaniu z monoterapią tamsulosyną; - w sumie 8 badań porównywało wskaźnik objawów pęcherza nadreaktywnego (OABSS) a wyniki pokazały, że różnica między dwiema grupami była istotna statystycznie (WMD=-1,202, 95% CI: -2,044; -0,361, $p=0,005$). Wynik meta-analizy wykazały, że leczenie tamsulosyną/solifenacyną może zmniejszyć OABSS pacjentów w porównaniu z monoterapią tamsulosyną; - łącznie 9 badań porównywało jakość życia. Wyniki pokazały, że istniała istotna różnica między obiema grupami (BMR=-0,382, 95% CI: -0,746; -0,018, $p=0,039$). Ponadto wyniki</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>wskaźnik objawów pęcherza nadreaktywnego i objętość moczu zalegającą po mikcji, epizody parcia na mocz i mikcje w ciągu 24 godzin.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania dotyczące objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z innymi chorobami, ale niełagodny rozrost gruczołu krokowego lub neurogenne LUTS; - pacjenci, którzy mieli operację prostaty lub raka prostaty w wywiadzie; - badania oceniające wyniki jakościowe, takie jak odczucia pacjenta; - listy, komentarze, recenzje, meta-analizy, opisy przypadków i inne badania nierandomizowane; - badania nieopublikowane ani w literaturze chińskiej, ani anglojęzycznej. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona solifenacyny i tamsulosyny; - monoterapia tamsulosyną. 	<p>meta-analizy wskazują, że leczenie tamsulosyną/solifenacyną wiązało się z większym obniżeniem wyników jakości życia w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Wskazuje to, że w poprawie jakości życia pacjentów terapia skojarzona tamsulosyną i solifenacyną jest znacznie skuteczniejsza niż monoterapia tamsulosyną;</p> <ul style="list-style-type: none"> - w 9 badaniach oceniano objętość moczu pozostałą po mikcji. Wyniki pokazały, że nie było istotnej różnicy między obiema grupami (WMD=1,032, 95% CI: -3,612; 5,676, p=0,663); - epizody parć naglających w ciągu 24 godzin oceniano w 6 badaniach. Wyniki pokazały, że nie było istotnej różnicy między obiema grupami (WMD=0,013, 95% CI: -0,168; 0,194, p=0,888); - w sumie 5 badań porównywało liczbę mikcji w ciągu 24 godzin. Wyniki pokazały, że nie było istotnej różnicy między obiema grupami (WMD=0,145, 95% CI: -0,156; 0,445, p=0,345); - łącznie w 6 badaniach porównano poziom antygenu specyficznego dla prostaty. Stwierdzono, że leczenie tamsulosyną/solifenacyną może zwiększać poziom antygenu u pacjentów w porównaniu z monoterapią tamsulosyną, co może zwiększać ryzyko raka prostaty (WMD=0,192, 95% CI: 0,132; 0,253, p<0,001). - analiza podgrup wykazała, że pacjenci w okresie obserwacji ≤3 miesięcy odnotowali obniżone wyniki całkowite w kwestionariuszu IPSS, OABSS i jakości życia. Krótszy okres obserwacji miał również wpływ na poziom antygenów specyficznych dla prostaty i liczbę epizodów parć naglających w ciągu 24 godzin. Jednak pacjenci w grupie z okresem obserwacji >3 miesięcy wykazywali zwiększoną Qmax i obniżoną objętość moczu zalegającego po mikcji; - zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między dwiema grupami przy dawkach ≤5 mg solifenacyny (WMD=-2,209, 95% CI: -3,601; -0,817, p=0,002), co sugeruje, że ≤5 mg solifenacyny było bardziej skuteczne w zmniejszaniu wyników w kwestionariuszu IPSS i OABSS (WMD=-1,213, 95% CI: -2,136; -0,289, p=0,010). Ta dawka zwiększała również Qmax, liczbę mikcji w ciągu 24 godzin, liczbę epizodów parcia na mocz w ciągu 24 godzin i poziom antygenów specyficznych dla prostaty. Ponadto stwierdzono, że dawki 5–10 mg solifenacyny są skuteczne w zwiększaniu liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin. <p>Wnioski: terapia skojarzona tamsulosyną i solifenacyną jest skuteczniejsza niż monoterapia tamsulosyną w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p>
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> przegląd piśmiennictwa dotyczącego stosowania tamsulosyny/solifenacyny w produkcie złożonym w kontrolowaniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z zaburzeniami z oddawaniem i gromadzeniem moczu u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z zaburzeniami z oddawaniem i gromadzeniem moczu, spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed/Medline i Cochrane w okresie od 2000 roku do 1 października 2014 roku; - wyszukiwane hasła obejmowały „objawy ze strony dolnych dróg moczowych”, „łagodny rozrost gruczołu krokowego”, „solifenacyna”, „tamsulosyna” i „połączenie ustalonej dawki”. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prace w języku angielskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - solifenacyna i tamsulosyna w produkcie złożonym o ustalonej dawce. 	<p>Przegląd obejmuje łącznie 8 badań, w których wzięło udział łącznie 3 117 pacjentów (od 48 do 937 pacjentów, w zależności od badania). W sześciu badaniach oceniano skojarzenie tamsulosyny i solifenacyny jako początkową terapię skojarzoną lub terapię dodatkową w kontrolowaniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Tylko dwa badania oceniały stosowanie solifenacyny i tamsulosyny w tabletkach złożonych: badania fazy III NEPTUNE i NEPTUNE II.</p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu o akronimie VICTOR (Kaplan i wsp. 2009) dodanie solifenacyny prowadziło do znacznie mniejszej liczby napadów parcia na mocz niż placebo i monoterapia tamsulosyną, a zdarzenia niepożądane były rzadkie, w tym rzadko występowały epizody ostrego zatrzymania moczu u mężczyzn z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną; - Masumori i wsp. 2010 badali dodatkowe działanie solifenacyny (5 mg lub 2,5 mg) u mężczyzn z łagodną niedrożnością prostaty i resztkowymi objawami OAB po monoterapii tamsulosyną. Odkryli, że objawy ze strony dolnych dróg moczowych związane z gromadzeniem moczu i jakoś życia uległy znacznej poprawie po dodaniu solifenacyny. Nie stwierdzono różnic między zastosowanymi dawkami solifenacyny pod względem skuteczności, nie odnotowano też epizodów ostrego zatrzymania moczu ani innych poważnych zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym były zaparcia (5,3%); - ASSIST (Yamaguchi i wsp. 2011) było badaniem, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dodatkowej terapii solifenacyną pomimo początkowego podania tamsulosyny. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup leczenia: tamsulosyna + placebo, tamsulosyna + solifenacyna 2,5 mg i tamsulosyna + solifenacyna 5 mg. Liczba epizodów parcia na mocz zmniejszyła się w obu grupach leczenia skojarzonego w porównaniu z grupą otrzymującą tamsulosynę i placebo, ale tylko dawka 5 mg solifenacyny osiągnęła istotność statystyczną. Pacjenci w obu grupach leczenia skojarzonego doświadczyli znacznego zmniejszenia dziennej mikcji i objawów zaburzeń gromadzenia moczu w pęcherzu w porównaniu z obserwowanymi w grupie otrzymującej tamsulosynę i placebo; - wyniki badania SATURN (van Kerrebroeck i wsp. 2013) wykazały, że kombinacja solifenacyny/tamsulosyny poprawiała częstość oddawania moczu i objętość oddawanego moczu na jedną mikcję, mimo że nie potwierdzono korzyści wynikających z międzynarodowej oceny objawów prostaty (IPSS). Stwierdzono, że wszystkie kombinacje solifenacyna/tamsulosyna są bezpieczne, odnotowano minimalne działania niepożądane

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>(najczęściej suchość w jamie ustnej i zaparcia), w tym nieklinicznie istotny wzrost objętości moczu pozostałego po mikcji i niskie wskaźniki ostrego zatrzymania moczu. Najbardziej interesującym odkryciem projektu SATURN było to, że w podgrupie mężczyzn z objawami gromadzenia i oddawania moczu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego terapia skojarzona doprowadziła do znacznej redukcji nasilenia objawów w porównaniu z monoterapią tamsulosyną;</p> <p>- Kaplan i wsp. 2013 wykazali, że połączenie tamsulosyny z solifenacyną nie było gorsze od placebo pod względem Qmax i Pdet Qmax. Podczas gdy objętość moczu pozostałego po mikcji była znacznie zwiększona w obu grupach skojarzonych, wskaźnik ostrego zatrzymania moczu był niski. Podobnie większość zgłoszonych działań niepożądanych oceniono jako łagodne lub umiarkowane. Pod koniec leczenia drugorzędowa analiza punktów końcowych skuteczności wykazała, że częstość oddawania moczu i objętość mikcji uległy znacznej poprawie w obu grupach solifenacyny w porównaniu z grupą placebo;</p> <p>- Lee i wsp. 2014 stosowali kombinację tamsulosyny i solifenacyny jako leczenia wstępnego u koreańskich mężczyzn z objawami BPH i OAB. Pacjenci otrzymywali tamsulosynę w dawce 0,2 mg w monoterapii lub tamsulosynę w dawce 0,2 mg i solifenacynę w dawce 5 mg. Po 4 tygodniach obie grupy otrzymały terapię skojarzoną. Wyniki z początkowej fazy badania wykazały, że u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wystąpiła lepsza poprawa objawów związanych z zaburzeniem gromadzenia moczu i jakości życia w porównaniu z pacjentami leczonymi tamsulosyną w monoterapii. Zaobserwowano łagodne zdarzenia niepożądane, a wskaźnik AUR był niski po dodaniu solifenacyny. Stwierdzono, że wcześniejsze leczenie skojarzone prowadziło do wczesnej redukcji nasilenia objawów;</p> <p>- Shin i wsp. 2014 przeprowadzili badanie, w którym oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leków antycholinergicznym i antydiuretycznym jako terapii uzupełniającej odpornej na leczenie nykturii u mężczyzn z BPH leczonych tamsulosyną. Subanaliza wyników badań wykazała, że w obu grupach dodanie solifenacyny do leczenia tamsulosyną prowadziło do poprawy w zakresie objawów zaburzenia gromadzenia moczu w kwestionariuszu IPSS oraz częstości epizodów nykturii i parć naglących, jeśli główną przyczyną była zmniejszona nocna pojemność pęcherza moczowego;</p> <p>- Yun i wsp. 2014 zbadali, czy mężczyźni z LUTS mogą być początkowo leczeni tamsulosyną w monoterapii lub w skojarzeniu z solifenacyną na podstawie zgłaszanych przez pacjentów najbardziej dokuczliwych objawów. Pacjentów podzielono na grupy związane z gromadzeniem moczu (60% uczestników) i mikcją (40%) na podstawie najbardziej dokuczliwych objawów w kwestionariuszu IPSS. W każdej grupie pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej monoterapię tamsulosyną lub terapię</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>skojarzoną tamsulosyny i solifenacyny. Jeśli chodzi o poprawę wyniku w kwestionariuszu IPSS i jakość życia, grupa z zaburzeniami związanymi z gromadzeniem moczu odniosła większe korzyści z terapii skojarzonej, podczas gdy grupa z mikcją odniosła korzyść z monoterapii tamsulosyną;</p> <ul style="list-style-type: none"> - w badaniu NEPTUNE wykazano, że solifenacyna w dawce 6 mg i tamsulosyna w dawce 0,4 mg w produkcie złożonym były lepsze niż placebo i nie gorsze od monoterapii tamsulosyną pod względem zmniejszenia średniego całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS oraz lepsze od tamsulosyny pod względem zmniejszenia średniego wyniku w skali TUFS. W porównaniu z tamsulosyną, obie dawki produktu złożonego doprowadziły do znacznej poprawy wyniku w podskali kwestionariusza IPSS w zakresie gromadzenia moczu, częstości oddawania moczu, średniej objętości moczu na mikcję oraz parametrów jakości życia. Należy zauważyć, że nie stwierdzono, aby produkt złożony w dawce 9/0,4 mg oferował dodatkowe korzyści w porównaniu z efektami dawki 6/0,4 mg, co jest przypisywane (przez autorów) możliwemu efektowi plateau. Ogółem 30,1% pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas leczenia produktem złożonym, ale badacze uznali większość za niezwiązane z badanym lekiem. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem były częstsze w przypadku stosowania produktu złożonego niż w przypadku placebo lub tamsulosyny; - w badaniu NEPTUNE II całkowity wynik w kwestionariuszu IPSS zmniejszył się o 9,0 punktów w czasie trwania badania, co wskazuje na znaczną i trwałą poprawę objawów zgłaszanych przez pacjentów. Znaczącą redukcję wyniku w skali TUFS o 10,1 punktu osiągnięto po leczeniu trwającym do 52 tygodni, co potwierdza trwałą poprawę obserwowaną zarówno w przypadku parć naglących, jak i częstości oddawania moczu. Zadowolenie pacjentów i jakość życia również uległy poprawie, co przypisuje się głównie redukcji objawów związanych z zaburzeniami gromadzenia moczu. Stwierdzono, że objętość mikcji, parcia na mocz, epizody nietrzymania moczu oraz objętość mikcji na jedną mikcję uległy poprawie pod koniec leczenia w porównaniu z wartością wyjściową, podczas gdy wykazano niewielki wzrost objętości moczu pozostającego po mikcji. Podczas gdy prawie połowa pacjentów (46,8%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Spośród osób, które zakończyły badanie na dawce 0,4/6 mg produktu złożonego, 87,7% było zadowolonych z jego bezpieczeństwa, a 87,0% było zadowolonych z jego skuteczności. Większość pacjentów (70,2%) wybrałaby produkt złożony w dawce 0,4/6 mg jako preferowane leczenie, gdyby badanie było kontynuowane.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Wnioski: dane dotyczące leczenia produktem złożonym z solifenacyny w dawce 6 mg i tamsulosyny 0,4 mg wykazały, że produkt złożony skutkuje znacznym złagodzeniem objawów zaburzenia gromadzenia moczu w pęcherzu i poprawą ogólnej jakości życia u mężczyzn z LUTS, w porównaniu monoterapii tamsulosyną. Produkt złożony był dobrze tolerowany bez istotnego zwiększenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu, pomimo wzrostu objętości moczu zalegającego po mikcji.</p>
<p>Pang i wsp. 2021 [40]</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena efektów terapii skojarzonej lekami antycholinergicznymi i α-adrenolitycznymi u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - The Cochrane Library, MEDLINE przez Pubmed, Embase, Web of Science, Core Collection, baza danych chińskiej literatury biomedycznej za pośrednictwem SinoMed i rejestry badań, bez ograniczeń co do języka publikacji lub statusu publikacji. Data ostatniego wyszukiwania to 7 sierpnia 2020 roku;</p> <p>- wyszukiwane hasła obejmowały „objawy ze strony dolnych dróg moczowych”, „łagodny rozrost gruczołu krokowego”, „solifenacyna”, „tamsulosyna” i „połączenie ustalonej dawki”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane przeprowadzone w grupach równoległych; - badania przeprowadzone na mężczyznach z objawami wtórnymi ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego w wieku 40 lat lub starsi, z całkowitą oceną w kwestionariuszu IPSS wynoszącą 8 lub więcej.</p>	<p>Włączono 23 badania z 6 285 randomizowanymi mężczyznami w ramach trzech porównań. Średni wiek uczestników wahał się od 54,4 do 73,9 lat (ogólna średnia wieku 65,7 lat). Spośród włączonych badań 12 przeprowadzono w warunkach jednośrodkowych, a 11 w warunkach wielośrodkowych. Na podstawie dostępnych dowodów stwierdzono jedynie krótkoterminowy efekt (od 12. tygodni do 12. miesięcy) terapii skojarzonej.</p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u></p> <p>1. Terapia skojarzona z lekami antycholinergicznymi i α-blokerami w porównaniu z placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona może skutkować niewielką lub żadną różnicą w punktacji objawów urologicznych (WMD=-2,73, 95% CI: -5,55; 0,08; $I^2 = 94\%$). Oceniono pewność dowodów jako niską, ze względu na ograniczenia badania i nieprecyzyjność; - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na jakość życia (WMD=-0,97, 95% CI: -2,11; 0,16; $I^2 = 96\%$). Oceniono pewność dowodów jako bardzo niską, ze względu na ograniczenia badania, niespójność i nieprecyzyjność; - terapia skojarzona prawdopodobnie zwiększyła liczbę występujących zdarzeń niepożądanych (RR=1,24, 95% CI: 1,04; 1,47; $I^2 = 0\%$); odpowiadało to 61 dodatkowym zdarzeniom niepożądanym (95% CI: 10; 119) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Oceniono pewność dowodów jako umiarkowaną, obniżając ocenę za brak precyzji; - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na ostre nietrzymanie moczu (RR=1,94, 95% CI: 0,41; 9,08; $I^2 = 0\%$). Oceniono pewność dowodów jako bardzo niską, ze względu na poważne ograniczenia badania i bardzo poważny brak precyzji; - w żadnym z badań nie podano danych dotyczących liczby mężczyzn wymagających interwencji chirurgicznej. <p>2. Terapia skojarzona z lekami antycholinergicznymi i α-blokerami w porównaniu z monoterapią α-blokerami.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania quasi-randomizowane, badania krzyżowe, badania z randomizacją klastrową i badania obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne i przekrojowe); - badania przeprowadzone na mężczyznach z pęcherzem neurogennym spowodowanym urazem rdzenia kręgowego, stwardnieniem rozsianym lub chorobą ośrodkowego układu nerwowego; - badania z udziałem mężczyzn leczonych chirurgicznie z powodu łagodnej niedrożności gruczołu krokowego. <p>Oceniane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia skojarzona z lekami antycholinergicznymi (np. daryfenacyna, fezoterodyna, imidafenacyna, oksybutynina, propyweryna, solifenacyna, tolterodyna i chlorek tropsium) i alfa-blokerami (np. alfuzosyna, doksazosyna, naftopidyl, silodosyna, tamsulosyna i terazosyna) w porównaniu z placebo; - terapia skojarzona z lekami antycholinergicznymi i alfa-blokerami w porównaniu z innymi metodami leczenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego, w tym monoterapia alfa-blokerami i monoterapia lekami antycholinergicznymi. 	<ul style="list-style-type: none"> - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na nasilenie objawów urologicznych (MD=-2,04, 95% CI: -3,56; -0,52; I² = 97%). Analiza wrażliwości wykazała zmianę -2,62 (95% CI: -5,83; 0,58), co zmieniło efekt leczenia w porównaniu z główną analizą. Oceniono pewność dowodów jako bardzo niską, ze względu na ograniczenia badania, niespójność i nieprecyzyjność; - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na jakość życia (MD=-0,71, 95% CI: -1,03; -0,38; I² = 95%). Analiza wrażliwości wykazała zmianę -1,07 (95% CI: -1,95; -0,18), co nie zmieniło efektu leczenia w porównaniu z główną analizą. Oceniono pewność dowodów jako niską, ze względu na niespójność i nieprecyzyjność; - terapia skojarzona może powodować niewielką lub żadną różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (RR=1,10, 95% CI: 0,90; 1,34; I² = 40%); co odpowiadało 23 dodatkowym zdarzeniom niepożądanym (95% CI: 23; 78) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Analiza wrażliwości (RR=1,11, 95% CI: 0,95; 1,28) nie różniła się od analizy głównej. Oceniono pewność dowodów jako umiarkowaną, obniżając ocenę za brak precyzji; - terapia skojarzona może powodować niewielką lub żadną różnicę w ostrym zatrzymaniu moczu (RR=2,03, 95% CI: 0,97; 4,23; I² = 0%); co odpowiadało to 4 zdarzeniom ostrego zatrzymania moczu więcej (95% CI: 0; 12) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Oceniono pewność dowodów jako niską, ze względu na ograniczenia badania i nieprecyzyjność; - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na interwencję chirurgiczną (RR=1,72, 95% CI: 0,34; 8,63; I²=61%); co odpowiadało 71 zdarzeniom ostrego zatrzymania moczu więcej (95% CI: 77; 424) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Oceniono pewność dowodów jako bardzo niską, ze względu na ograniczenia badania, niespójność i bardzo poważny brak precyzji. <p>3. Terapia skojarzona z lekami antycholinergicznymi i α-blokerami w porównaniu z monoterapią antycholinergiczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie wykazano pewności co do wpływu terapii skojarzonej na punktację objawów urologicznych (MD=-3,71, 95% CI: -9,41; 1,98; I² = 98%). Oceniono pewność dowodów jako bardzo niską, ze względu na ograniczenia badania, niespójność i bardzo poważny brak precyzji; - terapia skojarzona może skutkować poprawą jakości życia (MD=-1,49, 95% CI: -1,88; -1,11). Oceniono pewność dowodów jako niską, ze względu na ograniczenia badania i nieprecyzyjność; - terapia skojarzona prawdopodobnie powoduje niewielką lub żadną różnicę w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych (RR=1,26, 95% CI: 0,81; 1,95); co odpowiadało 40

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>dotychczasowym zdarzeniom niepożądanym (95% CI: 29; 147) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Oceniono pewność dowodów jako umiarkowaną, obniżając ocenę za brak precyzji;</p> <p>- terapia skojarzona może powodować niewielką lub żadną różnicę w ostrym zatrzymaniu moczu (RR=0,55, 95% CI: 0,11; 2,65; I² = 0%); co odpowiadało 4 zdarzeniom ostrego zatrzymania moczu mniej (95% CI: 7; 13) na 1000 uczestników leczonych terapią skojarzoną. Oceniono pewność dowodów jako niską, ze względu na ograniczenia badania i nieprecyzyjność;</p> <p>- w żadnym z badań nie podano danych dotyczących liczby mężczyzn wymagających interwencji chirurgicznej.</p> <p>Wnioski: Stwierdzono, że terapia skojarzona z lekami przeciwocholinergicznymi i α-adrenolitycznymi była związana z niewielkim lub niepewnym wpływem na nasilenie objawów urologicznych w porównaniu z placebo czy monoterapią lekami α-adrenolitycznymi lub antycholinergicznymi. Terapia skojarzona może jednak skutkować poprawą jakości życia w porównaniu z monoterapią antycholinergiczną, ale niepewnym efektem w porównaniu z placebo lub α-blokerami. Terapia skojarzona prawdopodobnie zwiększa częstość działań niepożądanych w porównaniu z placebo, ale nie w porównaniu z monoterapią α-blokerami lub lekami antycholinergicznymi.</p>
[42]-[43]	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności, skuteczności porównawczej i działań niepożądanych nowszych leków stosowanych w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Mężczyźni z objawami ze strony dolnych dróg moczowych związanymi z łagodną niedrożnością gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz bibliograficzne bazy danych Ovid Embase do lipca 2015 roku;</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane trwające co najmniej 1 miesiąc; - badania obserwacyjne trwające więcej niż 1 rok, dotyczące długoterminowej oceny zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>	<p>Wyszukiwanie wykazało 85 rekordów, które zawierały wyniki z 57 unikalnych badań randomizowanych. Syntetyznie badano w 11 badaniach (w 19 artykułach); leki antycholinergiczne zbadano w 20 badaniach (w 24 artykułach); agonistów beta-3-adrenergicznych zbadano w 2 badaniach (w 2 artykułach) i inhibitory fosfodiesterazy typu 5 badano w 24 badaniach (w 39 artykułach). Po ocenie pełnego tekstu, pięć badań spełniło kryteria włączenia.</p> <p>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono jedynie wyniki dotyczące oceny solifenacyny, stanowiącej część interwencji wnioskowanej.</p> <p><u>Kluczowe wyniki z opracowania:</u> a) solifenacyna w porównaniu z placebo: - w jednym 12-tygodniowym badaniu porównywano solifenacynę w dawce 3 mg (n=43), 6 mg (n=43) lub 9 mg (n=44) z placebo (n=92) u mężczyzn z objawami LUTS i OAB. Poprawa w zakresie objawów ze strony dolnych dróg moczowych była podobna w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg z placebo, co było widoczne na podstawie zmiany</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - α-blokerzy; - inhibitory 5α-reduktazy; - leki antymuskarynowe; - agoniści beta-3-adrenergiczni; - inhibitory fosfodiestrazy typu 5. 	<p>wyników w kwestionariuszu IPSS (MD=-0,30). Zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania zgłoszono u jednego pacjenta przydzielonego do otrzymywania solifenacyny w dawce 9 mg. Dowody dotyczące porównawczego wycofania i wycofania z powodu działań niepożądanych były niewystarczające. Suchość w jamie ustnej zgłaszano częściej w grupie stosującej solifenacynę niezależnie od dawki (6%) w porównaniu z placebo (0%);</p> <p>b) połączenie solifenacyny z tamsulosyną w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trzy 12-tygodniowe badania (n=1 857) porównywały kombinację solifenacyny i α-blokerów z placebo u mężczyzn z objawami LUTS i OAB. W badaniach połączono solifenacynę w dawkach 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg. Połączenie solifenacyny z tamsulosyną poprawiło objawy ze strony dolnych dróg moczowych bardziej niż placebo. Średnie zmniejszenie wyników kwestionariusza IPSS w przypadku terapii skojarzonej wyniosło 7,3 punktu w porównaniu z 5,7 punktu w przypadku placebo (WMD=-1,5). Wielkość efektu terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg okazała się mniejsza niż w przypadku solifenacyny w dawce 6 mg. Spośród trzech badań zgłoszono 11 przypadków zatrzymania moczu w przypadku terapii skojarzonej i żadnego w przypadku placebo. Odstawienie z jakiegokolwiek powodu było podobne w przypadku terapii skojarzonej i placebo. Odstawienie z powodu działań niepożądanych i odsetek pacjentów zgłaszających ≥ 1 działanie niepożądane były podobne w przypadku terapii skojarzonej i placebo. Terapia skojarzona częściej powodowała suchość w jamie ustnej i zaparcia niż placebo; <p>c) połączenie solifenacyny z tamsulosyną w porównaniu do monoterapii tamsulosyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - siedem 12-tygodniowych badań z udziałem 3 147 uczestników przyczyniło się do analizy solifenacyny z tamsulosyną w porównaniu z monoterapią tamsulosyną u mężczyzn z objawami LUTS i OAB. W pięciu badaniach oceniano solifenacynę w dawce 5 mg i w dwóch badaniach oceniano solifenacynę w dawce 6 mg; - połączenie solifenacyny z tamsulosyną w podobnym stopniu co monoterapia tamsulosyną poprawiała objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Poprawa średniego wyniku w kwestionariusza IPSS w stosunku do wartości wyjściowej była podobna w przypadku solifenacyny w dawce 5 lub 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,2 lub 0,4 mg w porównaniu z samą tamsulosyną (WMD=-0,29). Połączenie solifenacyny z tamsulosyną obniżyło wynik jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS bardziej niż tamsulosyna, ale różnica między grupami nie była istotna klinicznie, co wskazuje na równowagę. Dowody z czterech badań, w których stosowano solifenacynę w dawkach od 3 do 9 mg i

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>zgłaszano przypadki ostrego zatrzymania moczu, nie wykazały statystycznej różnicy w częstości występowania pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi, ale dowody były niewystarczające do wyciągnięcia wniosków ze względu na szerokie przedziały ufności. Nie zgłoszono żadnych innych wskaźników postępu choroby lub niepowodzenia leczenia. Odstawienie z jakiegokolwiek powodu lub z powodu działań niepożądanych było podobne w przypadku obu terapii. Więcej pacjentów zgłosiło jeden lub więcej działań niepożądanych w przypadku połączenia solifenacyny z tamsulosyną niż w przypadku monoterapii. Połączenie solifenacyny z tamsulosyną częściej niż placebo powodowało suchość w jamie ustnej i zaparcia;</p> <p>- zidentyfikowano jedno badanie oceniające długoterminowe działania niepożądane związane z połączeniem solifenacyny z tamsulosyną. Wybrana podgrupa pacjentów z poprzedniego badania randomizowanego mogła uczestniczyć w 40-tygodniowym otwartym badaniu kontynuacyjnym (n=1 066) przez łączny czas leczenia przez 52 tygodnie. Wśród pacjentów, 47% pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Suchość w jamie ustnej, zaparcia i niestrawność były najczęstszymi długotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi. Spośród 1 066 pacjentów, 86 poważnych zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 64 pacjentów i obejmowało 3 zgony, 6 przypadków ostrego zatrzymania moczu (0,7%) i 3 przypadki wypukłości krążka międzykręgowego.</p> <p>Wnioski: Solifenacyna w połączeniu z tamsulosyną poprawiła objawy ze strony dolnych dróg moczowych, przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego bardziej niż placebo. Jednak solifenacyna w połączeniu z tamsulosyną nie przyniosła dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią tamsulosyną. Dowody sugerują, że działania niepożądane w przypadku połączenia solifenacyny z tamsulosyną mogą być większe niż w przypadku monoterapii tamsulosyną.</p>

Q_{max} - maksymalna szybkość przepływu moczu (ang. *Maximum Urinary Flow Rate*); Pdet Q_{max} - ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie (ang. *Detrusor Pressure at Maximum Flow*); BPH - rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*); OAB - pęcherz nadreaktywny (ang. *Overactive Bladder*); AUR - ostre zatrzymanie moczu (ang. *Acute Urinary Retention*); IPSS - kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System*); TUF5 - Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (ang. *Total Urgency and Frequency Score*); LUTS - objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*); OABSS - wskaźnik objawów pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*); BPO - łagodna niedrożność prostaty (ang. *Benign Prostatic Obstruction*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*).

16.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO SOLIFENACYNĘ I TAMSULOSYNĘ

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego solifenacynę z tamsulosyną, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu złożonego: solifenacyna + tamsulosyna w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency; EMA*);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

16.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo® [35]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące częstości działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku, jakie obserwowano w trakcie badań klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych mających związek z podawanym lekiem, które pochodziły od co najmniej dwóch pacjentów, i których częstość występowania była większa od placebo w badaniach z podwójnie ślepa próbą). Dane zawarte w kolumnach opisanych jako „Solifenacyna 5 mg i 10 mg” oraz „Tamsulosyna 5 mg i 10 mg”, dotyczą działań niepożądanych, które wcześniej zgłaszano po stosowaniu pojedynczych substancji czynnych, a które również mogą wystąpić w czasie stosowania produktu

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



leczniczego Solitombo® (niektórych z nich nie obserwowano w trakcie badań klinicznych przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru). Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1 000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 86. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem dutasterydu i tamsulosyny [35].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna w dawce 5 mg i 10 mg*	Tamsulosyna w dawce 0,4 mg*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie układu moczowego	-	Niezbyt często	-
Zapalenie pęcherza moczowego	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja anafilaktyczna	-	Częstość nieznana [^]	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszony apetyt	-	Częstość nieznana [^]	-
Hiperkaliemia	-	Częstość nieznana [^]	-
Zaburzenia psychiczne			
Omamy	-	Bardzo rzadko [^]	-
Stan dezorientacji	-	Bardzo rzadko [^]	-
Majaczenie	-	Częstość nieznana [^]	-
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Rzadko [^]	Często
Senność	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często	-
Ból głowy	-	Rzadko [^]	Niezbyt często
Omdlenie	-	-	Rzadko
Zaburzenia oka			
Niewyraźne widzenie	Często	Często	Częstość nieznana [^]
Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki	-	-	Częstość nieznana ^{^^}
Suchość oka	-	Niezbyt często	-
Jaskra	-	Częstość nieznana [^]	-
Zaburzenia widzenia	-	-	Częstość nieznana [^]

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna w dawce 5 mg i 10 mg*	Tamsulosyna w dawce 0,4 mg*
Zaburzenia serca			
Kołatanie serca	-	Częstość nieznana^	Niezbyt często
Zaburzenia rytmu serca Torsade de Pointes	-	Częstość nieznana^	-
Wydłużenie odstępu QT w EKG	-	Częstość nieznana^	-
Migotanie przedsionków	-	Częstość nieznana^	Częstość nieznana^
Arytmia	-	-	Częstość nieznana^
Częstoskurcz	-	Częstość nieznana^	Częstość nieznana^
Zaburzenia naczyniowe			
Hipotonia ortostatyczna	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie błony śluzowej nosa	-	-	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często	-
Duszność	-	-	Częstość nieznana^
Dysfonia	-	Częstość nieznana^	-
Krwawienie z nosa	-	-	Częstość nieznana^
Zaburzenia żołądka i jelit			
Suchość w jamie ustnej	Często	Bardzo często	-
Niestrawność	Często	Często	-
Zaparcia	Często	Często	Niezbyt często
Nudności	-	Często	Niezbyt często
Ból brzucha	-	Często	-
Choroba refluksowa przełyku	-	Niezbyt często	-
Biegunka	-	-	Niezbyt często
Suchość w gardle	-	Niezbyt często	-
Wymioty	-	Rzadko^	Niezbyt często
Niedrożność okrężnicy	-	Rzadko	-
Kamienie kałowe	-	Rzadko	-
Niedrożność jelit	-	Częstość nieznana^	-
Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	-	Częstość nieznana^	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zaburzenia czynności wątroby	-	Częstość nieznana^	-

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych obserwowanych przed dopuszczeniem obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku	Częstość działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych	
		Solifenacyna w dawce 5 mg i 10 mg*	Tamsulosyna w dawce 0,4 mg*
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	-	Częstość nieznaną [^]	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd	Niezbyt często	Rzadko [^]	Niezbyt często
Suchość skóry	-	Niezbyt często	-
Wysypka	-	Rzadko [^]	Niezbyt często
Pokrzywka	-	Bardzo rzadko [^]	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy	-	Bardzo rzadko [^]	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Bardzo rzadko
Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko [^]	Częstość nieznaną [^]
Złuszczające zapalenie skóry	-	Częstość nieznaną [^]	Częstość nieznaną [^]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Oslabienie mięśni	-	Częstość nieznaną [^]	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często	Rzadko	-
Trudności w oddawaniu moczu	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia czynności nerek	-	Częstość nieznaną [^]	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia ejakulacji, w tym wytrysk wsteczny oraz brak wytrysku	Często	-	Często
Priapizm	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Często	Niezbyt często	-
Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często	-
Oslabienie	-	-	Niezbyt często

* Zamieszczone w tabeli działania niepożądane solifenacyny i tamsulosyny pochodzą z Charakterystyk Produktów Leczniczych obu substancji; [^] zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ są to spontaniczne zgłoszenia zebrane z całego świata po wprowadzeniu produktu do obrotu, nie ma możliwości dokładnego określenia częstości ich występowania oraz związku ze stosowaniem solifenacyny lub tamsulosyny; ^{^^} zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu, obserwowane w trakcie leczenia chirurgicznego jaskry lub zaćmy.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku

Profil działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia trwającego do 1 roku był podobny do tego, jaki obserwowano w badaniach 12-tygodniowych. Skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku jest dobrze tolerowane i podczas długotrwałego stosowania nie wystąpiły żadne szczególne działania niepożądane.

Osoby w podeszłym wieku

Wskazanie do stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku, umiarkowane i ciężkie objawy w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, to choroba występująca u mężczyzn w podeszłym wieku. Badania kliniczne skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku przeprowadzono u pacjentów w wieku od 45 do 91 lat; średnia wieku wynosiła 65 lat. Działania niepożądane w populacji osób w podeszłym wieku były podobne do występujących w populacji osób młodszych.

Przeciwwskazania

Produkt Solitombo® przeciwwskazany jest:

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo®:

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zatrzymania moczu;
- u pacjentów z zaburzeniami drożności żołądka lub jelit;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego;

- u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem przełyku i (lub) u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze (np. z grupy bisfosfonianów), które mogą powodować lub nasilać stan zapalny przełyku;
- u pacjentów z neuropatią wegetatywną.

Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe pacjenta w celu wykluczenia obecności innych chorób, które mogą wywoływać objawy podobne do objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Solitombo® należy wykluczyć inne przyczyny częstego oddawania moczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej występujący zespół wydłużonego odstępu QT lub hipokaliemia, podczas stosowania solifenacyny bursztynianu obserwowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu Torsade de Pointes.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian i tamsulosynę zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego ze zwężeniem dróg oddechowych. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy przerwać leczenie i nie należy wznowiać stosowania produktu leczniczego Solitombo®. Należy zastosować odpowiednie leczenie i (lub) inne konieczne środki.

U niektórych pacjentów stosujących solifenacyny bursztynian zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Solitombo® i zastosować odpowiednie leczenie i (lub) inne konieczne środki.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptorów adrenergicznych typu α , w pojedynczych przypadkach podczas stosowania tamsulosyny może dojść do nagłego zmniejszenia ciśnienia krwi, co rzadko może prowadzić do utraty przytomności. Pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym Solitombo® należy uprzedzić, aby w razie wystąpienia pierwszych objawów hipotonii ortostatycznej (zawroty głowy, osłabienie) usiedli lub położyli się, do czasu ustąpienia objawów.

U niektórych pacjentów, stosujących tamsulosyny chlorowoderek obecnie lub w przeszłości, podczas operacji usunięcia zaćmy lub jaskry obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS*). Zespół IFIS może zwiększać ryzyko komplikacji podczas operacji oka oraz powikłań pooperacyjnych. Dlatego nie zaleca się rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Solitombo® u pacjentów, u których zaplanowano chirurgiczne leczenie zaćmy lub jaskry. Uważa się, że odstawienie produktu leczniczego Solitombo® na 1-2 tygodnie przed operacją zaćmy może być pomocne, jednak nie określono korzyści wynikających z przerwania leczenia. Podczas badania przedoperacyjnego, zespół lekarzy okulistów lub chirurgów powinien wziąć pod uwagę to, czy pacjent z zaplanowanym leczeniem chirurgicznym jaskry lub zaćmy aktualnie stosuje lub wcześniej stosował

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



solifenacyny bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem, aby zapewnić odpowiednie środki na wypadek wystąpienia zespołu IFIS podczas zabiegu chirurgicznego.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo® w skojarzeniu z umiarkowanie silnymi i silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5), natomiast nie należy stosować produktu leczniczego Solitombo® razem z silnymi inhibitorami CYP3A4, np. z ketokonazolem, u pacjentów z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu z udziałem CYP2D6, lub u pacjentów, którzy przyjmują silne inhibitory CYP2D6, np. paroksetynę.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o właściwościach cholinolitycznych może nasilać działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Solitombo® należy zrobić około jednotygodniową przerwę przed rozpoczęciem leczenia antycholinergicznego. Działanie lecznicze solifenacyny może być słabsze w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergiczych.

Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i CYP2D6: Jednoczesne podawanie solifenacyny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) (200 mg/dobę) powodowało 1,4- i 2,0-krotny wzrost stężenia C_{max} i pola powierzchni pod krzywą (AUC) solifenacyny, natomiast podawanie ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało 1,5- i 2,8-krotne zwiększenie C_{max} i AUC solifenacyny. Jednoczesne podawanie tamsulosyny i ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało odpowiednio 2,2- i 2,8-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny.

Ponieważ jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, itrakonazol, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji zarówno na solifenacynę jak i tamsulosynę, należy zachować ostrożność stosując skojarzenie solifenacyny bursztynianu z tamsulosyny chlorowodorkiem razem z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4. Nie należy podawać produktu leczniczego Solitombo® jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentom z fenotypowo uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu przy udziale CYP2D6 lub pacjentom, którzy już stosują inhibitory CYP2D6.

Jednoczesne podawanie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku z werapamilęm (umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało w przybliżeniu 2,2-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny i około 1,6-krotne zwiększenie C_{max} i AUC solifenacyny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo® w skojarzeniu z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Jednoczesne podawanie tamsulosyny ze słabym inhibitorem CYP3A4 cymetydyną (400 mg, co 6 godzin), powodowało 1,44-krotne zwiększenie AUC tamsulosyny, podczas gdy C_{max} nie zmieniło się w sposób istotny. Produkt Solitombo® można stosować jednocześnie ze słabymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny z silnym inhibitorem CYP2D6 paroksetyną (20 mg/dobę), powodowało odpowiednio 1,3- i 1,6-krotne zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny. Produkt leczniczy Solitombo® można stosować razem z inhibitorami CYP2D6.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu indukcji enzymatycznej na farmakokinetykę solifenacyny i tamsulosyny. Ponieważ solifenacyna i tamsulosyna są metabolizowane z udziałem CYP3A4, mogą wystąpić interakcje farmakokinetyczne z substancjami indukującymi CYP3A4 (np. z ryfampicyną), które mogą zmniejszać stężenia solifenacyny i tamsulosyny w osoczu.

Solifenacyna

- solifenacyna może zmniejszać działanie produktów leczniczych stymulujących motorykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd;
- badania in vitro wykazały, że w stężeniach terapeutycznych solifenacyna nie hamuje działania CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy solifenacyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu;
- przyjmowanie solifenacyny nie wpływało na farmakokinetykę R-warfaryny ani S-warfaryny, i nie zmieniało ich wpływu na czas protrombinowy;
- przyjmowanie solifenacyny nie wpływało w żaden sposób na farmakokinetykę digoksyny.

Tamsulosyna

- jednoczesne podawanie z antagonistami receptorów adrenergicznych typu alfa może prowadzić do działania hipotensyjnego;
- w badaniach in vitro, diazepam, propranol, trichlormetiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna nie wpływały na stężenie wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Tamsulosyna nie wpływa na stężenie wolnej frakcji diazepam, propranololu, trichlormetiazydu oraz chlormadynonu. Jednakże diklofenak i warfaryna mogą zwiększać wydalanie tamsulosyny z organizmu;
- jednoczesne podawanie z furosemidem powoduje zmniejszenie stężenia tamsulosyny w osoczu, ale dopóki stężenie utrzymuje się w granicach normy, dopuszcza się jednoczesne stosowanie;
- badania in vitro wykazały, że w stężeniach terapeutycznych tamsulosyna nie hamuje działania CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4. Dlatego, nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy tamsulosyną a produktami leczniczymi metabolizowanymi przez wymienione enzymy cytochromu.;

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- nie obserwowano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania tamsulosyny z atenololem, enalaprylem ani teofiliną.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność: Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu solifenacyny ani tamsulosyny na płodność i wczesny rozwój embrionalny.

Zarówno w krótkotrwałych, jak i w długotrwałych badaniach klinicznych prowadzonych z tamsulosyną obserwowano zaburzenia ejakulacji. Przypadki zaburzeń wytrysku, wytrysku wstecznego oraz braku wytrysku zgłaszano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Ciąża i karmienie piersią:

Produkt leczniczy Solitombo® nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego złożonego z solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodorku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia, zmęczenia i - niezbyt często - senności, które to objawy mogą negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

Objawy: Przedawkowanie stosowanych w skojarzeniu solifenacyny i tamsulosyny może powodować nasilone działanie antycholinergiczne oraz ostrą hipotonię. Największa dawka przypadkowo zażyta w trakcie badania klinicznego odpowiadała 126 mg solifenacyny bursztynianu i 5,6 mg tamsulosyny chlorowodorku. Dawka ta była dobrze tolerowana, a jedyne zgłoszone działanie niepożądane to nieznaczna suchość w jamie ustnej, utrzymująca się przez 16 dni.

Leczenie: W przypadku przedawkowania solifenacyny i tamsulosyny pacjentowi należy podać węgiel aktywowany. Płukanie żołądka jest celowe, o ile wykona się je w ciągu godziny od przedawkowania, nie należy jednak wywoływać wymiotów.

Tak, jak w przypadku innych substancji o działaniu antycholinergicznym, objawy przedawkowania po przyjęciu solifenacyny można leczyć w następujący sposób:

- ciężkie objawy antycholinergiczne ośrodkowe, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: należy stosować fizostygmینę lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy stosować benzodiazepiny;

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- niewydolność oddechowa: należy zastosować sztuczne oddychanie;
- częstoskurcz: leczenie objawowe w razie konieczności. Należy zachować ostrożność stosując beta-adrenolityki, ponieważ jednoczesne przedawkowanie solifenacyny i tamsulosyny może wywołać ciężkie niedociśnienie;
- zatrzymanie moczu: należy zastosować cewnikowanie pęcherza

Tak, jak w przypadku innych antagonistów receptorów muskarynowych, w przypadku przedawkowania należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemię, bradykardię i jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępn QT) oraz na pacjentów z chorobami serca (tj. z niedokrwieniem mięśnia sercowego, arytmia, zastoinową niewydolnością serca). Ostre niedociśnienie, które może wystąpić po przedawkowaniu tamsulosyny - składnika tego produktu leczniczego - należy leczyć objawowo. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna, ponieważ tamsulosyna jest w dużym stopniu związana z białkami osocza.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [36]

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

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem solifenacyny i tamsulosyny, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 21 lutego 2023 roku.

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia kardiologiczne	1
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	2
Zaburzenia okulistyczne	5
Zaburzenia układu pokarmowego	22
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	12
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Infekcje i zakażenia	2
Badania laboratoryjne	4
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	6

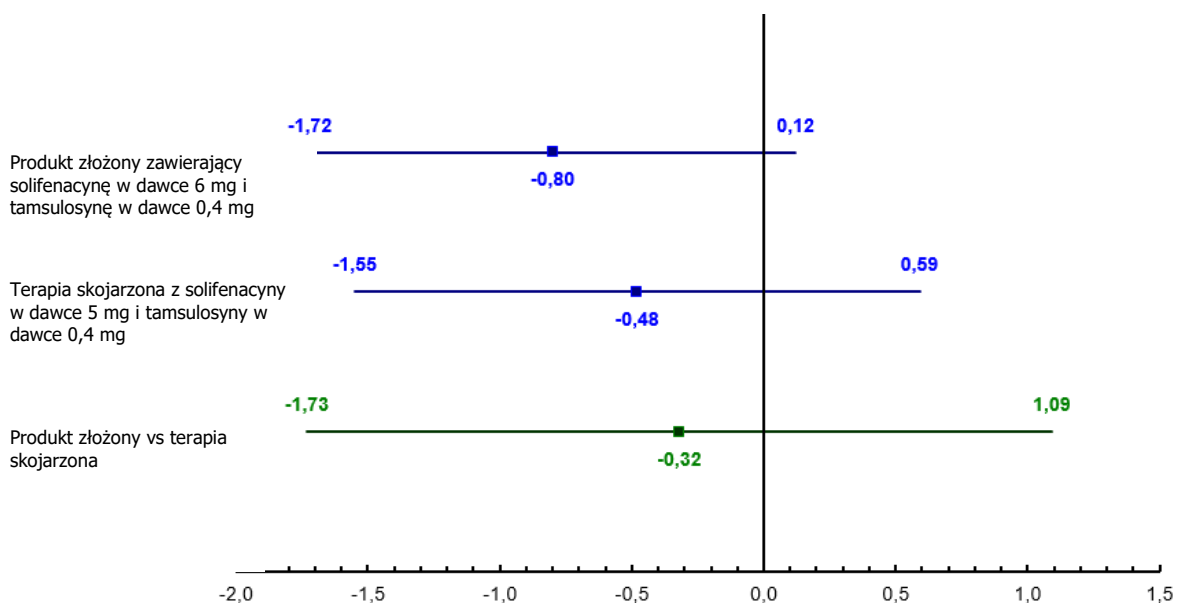
Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



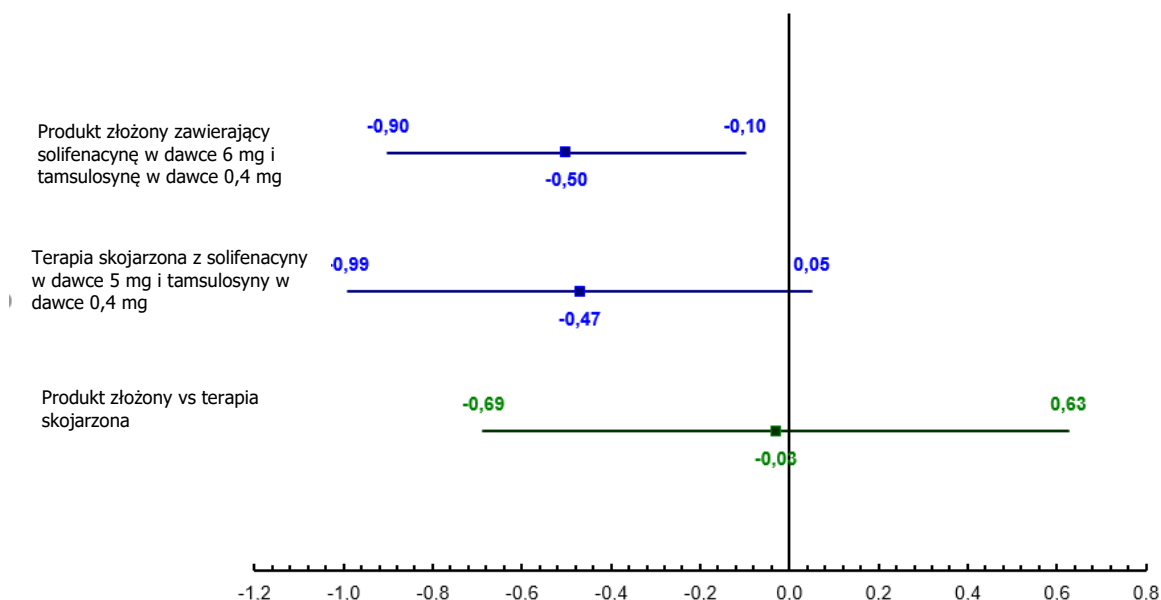
Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	14
Zaburzenia psychiatryczne	3
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	8
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej	12
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	14
Zaburzenia naczyniowe	2

Podsumowując, najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem solifenacyny i tamsulosyny, zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, dotyczyły zaburzeń układu pokarmowego (22), skóry i tkanki podskórnej (14), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (12) i zaburzeń układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej (12).

16.8. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

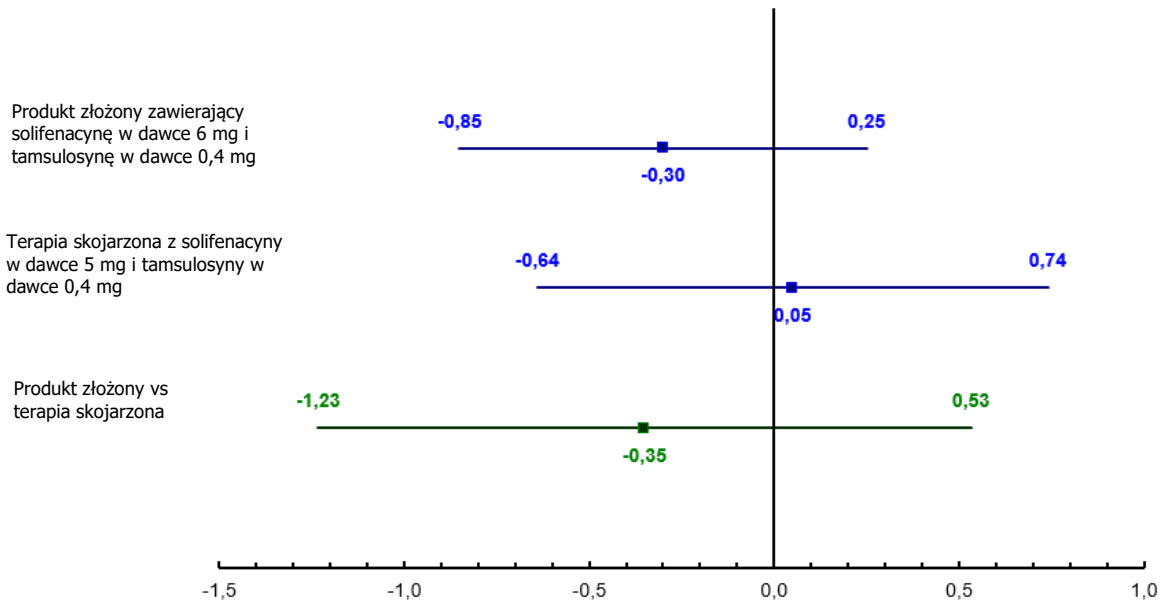


Wykres 16. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) całkowitego wyniku w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*).

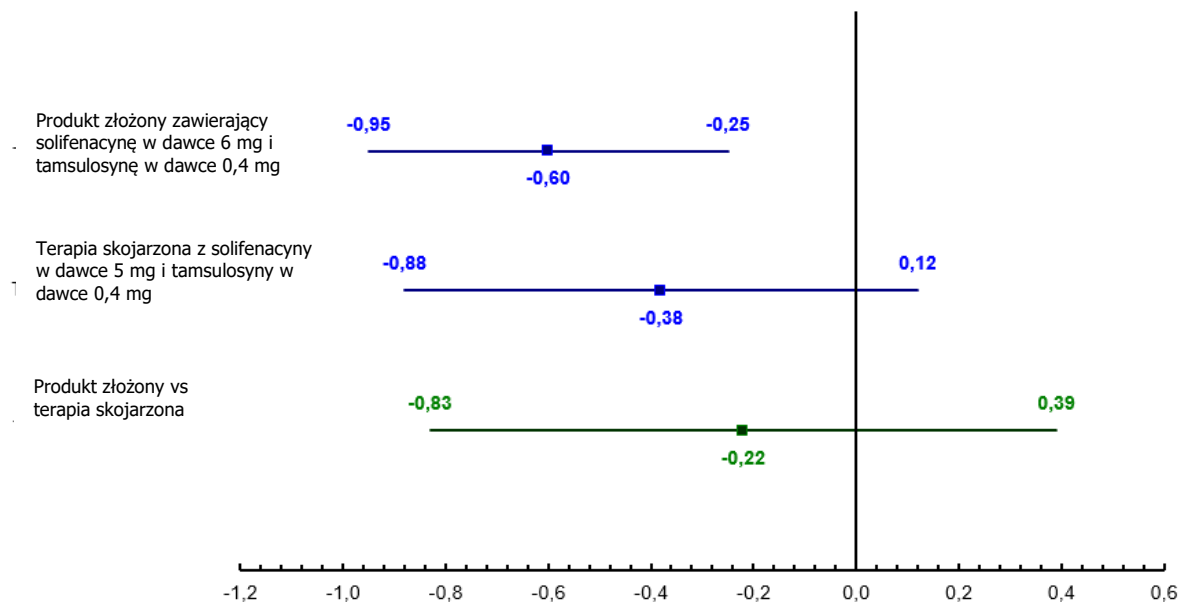


Wykres 17. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) wyniku cząstkowego w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*) dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu.

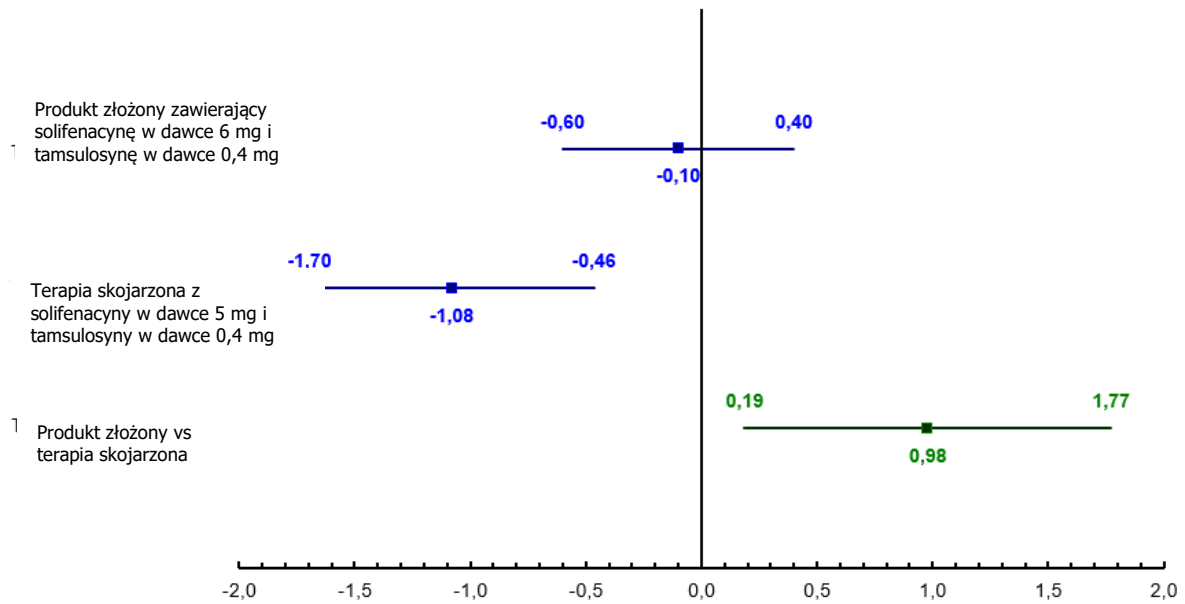
Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



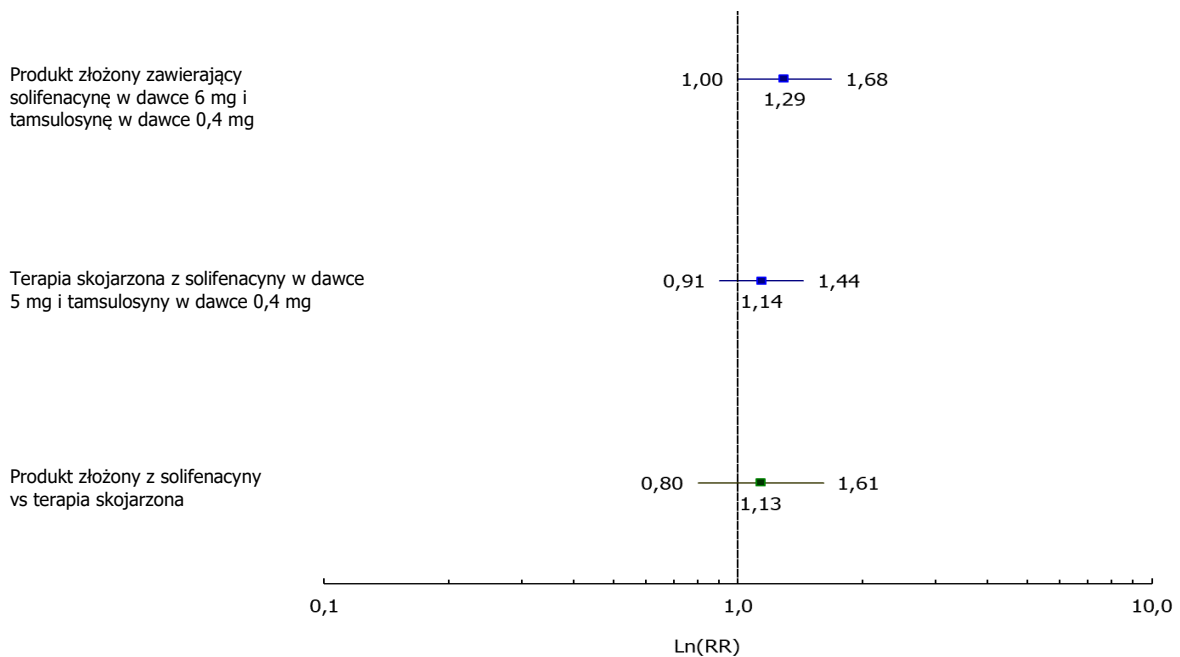
Wykres 18. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – średnia zmiana (WMD; 95% CI) wyniku cząstkowego w kwestionariuszu Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (ang. *International Prostate Score System, IPSS*) dotyczącego mikcji.



Wykres 19. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyny w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin.

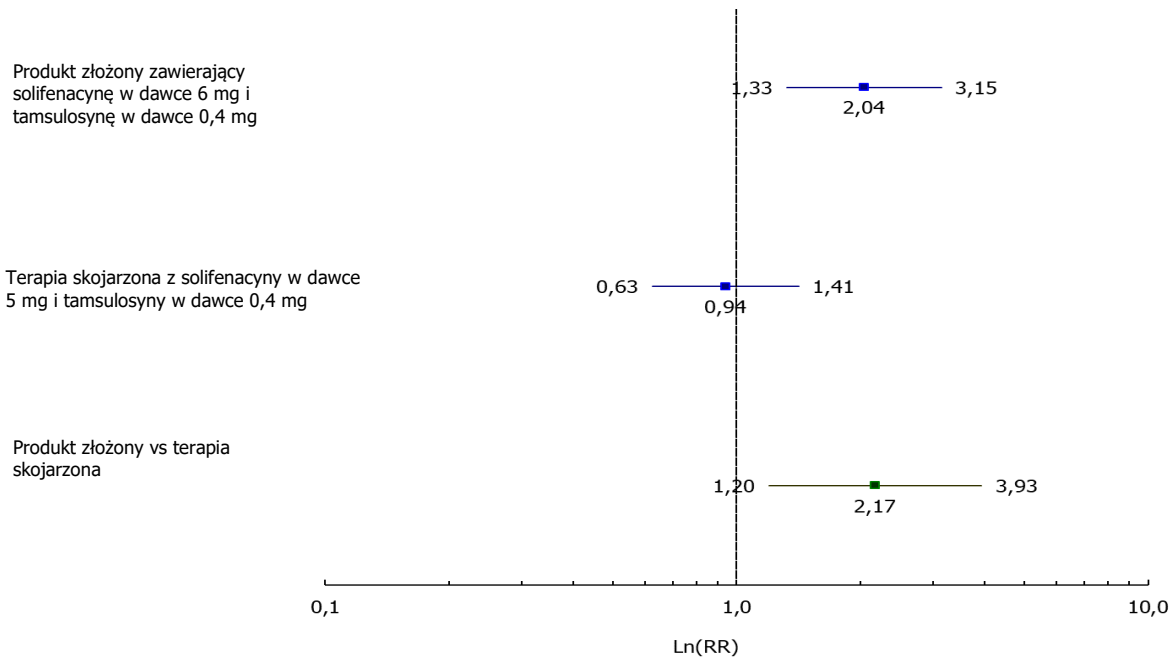


Wykres 20. Skuteczność kliniczna produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zmiana średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin.

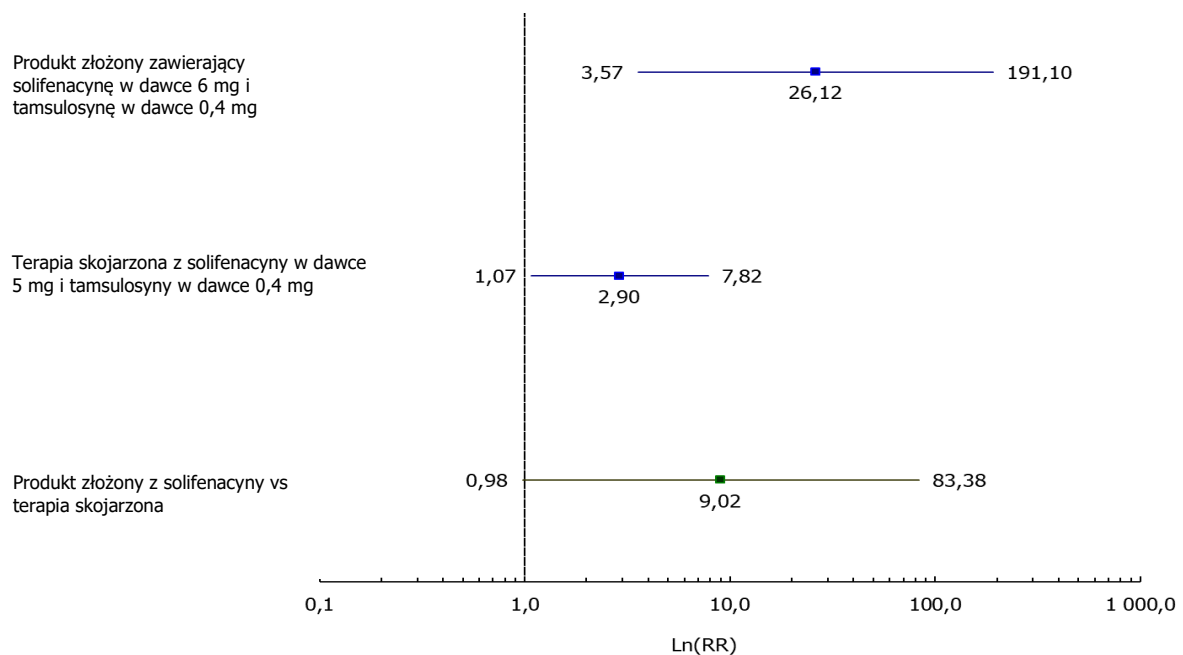


Wykres 21. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – dowolne zdarzenia niepożądane.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

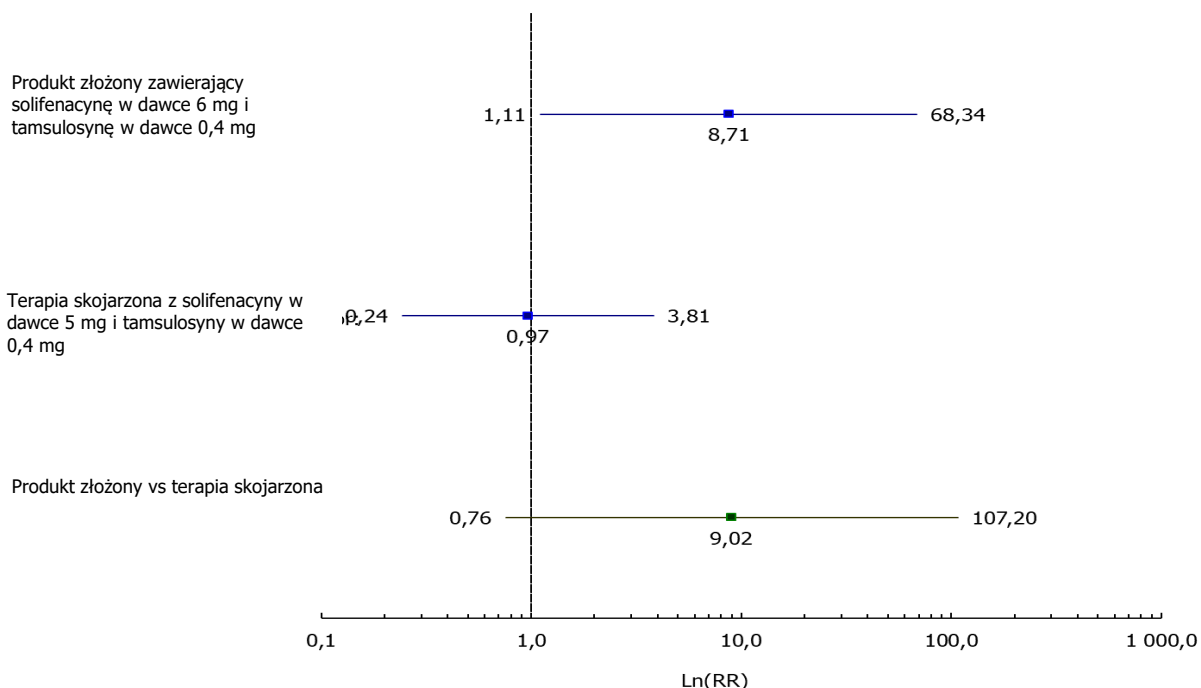


Wykres 22. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

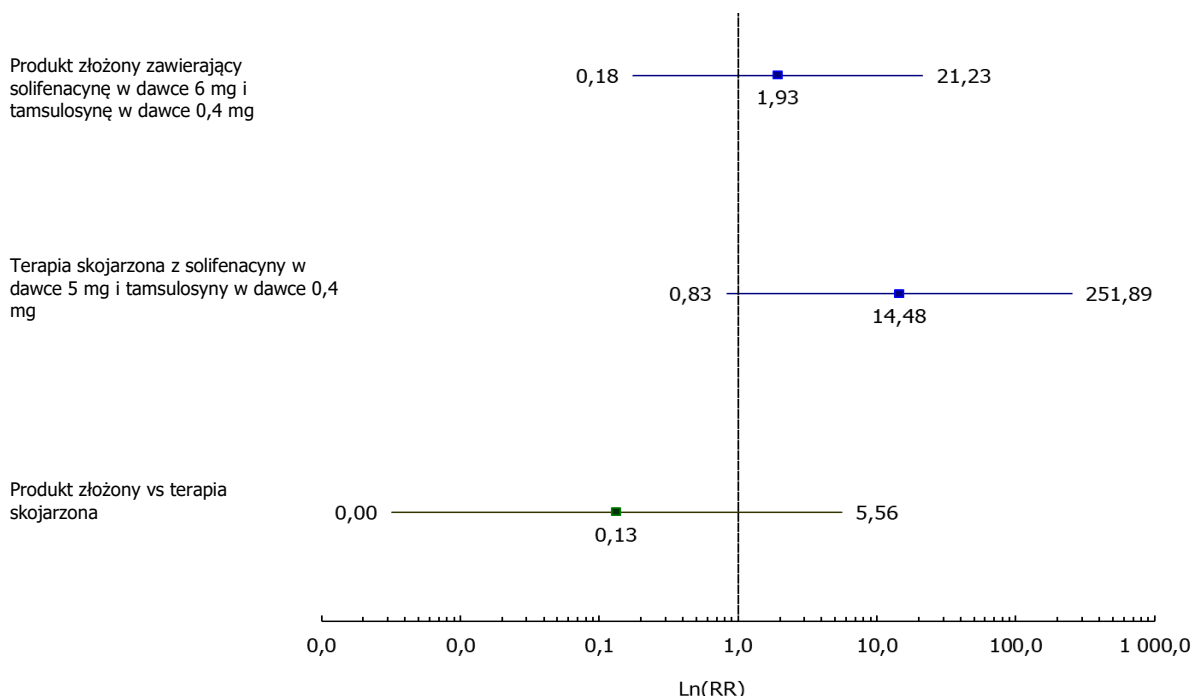


Wykres 23. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – suchość w jamie ustnej.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wykres 24. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zaparcia.



Wykres 25. Profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg w porównaniu pośrednim do terapii skojarzonej solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg (z wykorzystaniem tamsulosyny w monoterapii jako komparatora pośredniego) w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych – zatrzymanie moczu.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NEPTUNE [1]-[10].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (1:1:1:1) przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (1:1:1:1) przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania z dokładnymi przyczynami wycofania się z leczenia.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SATURN [22]-[31].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (2:4:4, współczynnik randomizacji 4:4:1:1:1) przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (2:4:4, współczynnik randomizacji 4:4:1:1:1) przy użyciu interaktywnej technologii odpowiedzi.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania (w tym nie podano informacji, czy wszyscy chorzy ukończyli badanie) jak również sposobu analizy danych.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Niewielkie liczebności pacjentów w grupach monoterapii (po 34 osoby).

Tabela 90. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kaplan i wsp. 2009/2013 [20], [21].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (1:1). Brak informacji na temat sposobu randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup (1:1). Brak informacji na temat sposobu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepione.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepione.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie przedstawiono dokładnych i kompletnych informacji na temat utraty pacjentów z badania (podano tylko najczęstszy powód przerwania leczenia).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 91. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Drake i wsp. 2017 [32]	Landeira i wsp. 2020 [33]	Eisen i wsp. 2020 [34]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji			
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej			
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*
		Nie			
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy			
		Wybór kontroli ze względu na (podać najbardziej istotny czynnik): stosowanie takich samych substancji czynnych jak w badanym preparacie złożonym ale w odrębnych produktach	*	*	*
	Wyniki	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)					
	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Drake i wsp. 2017 [32]	Landeira i wsp. 2020 [33]	Eisen i wsp. 2020 [34]
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
	Brak opisu			
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*
	Nie			
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	*
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji			

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.11. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 92. Ocena jakości badania o akronimie NEPTUNE II [11]-[17] i EUROPA [18]-[19] i zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	NEPTUNE II [11]-[17]	EUROPA [18]-[19]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt - to było badanie kliniczne, więc, mimo że nie podano wprost, to można założyć, że dane były zbierane prospektywnie)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania (rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	6 punktów	6 punktów

16.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 93. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Li i wsp. 2015 [38]	Gong i wsp. 2015 [39]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Li i wsp. 2015 [38]	Gong i wsp. 2015 [39]
	- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.			
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias, RoB</i>) dla poszczególnych badań	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Li i wsp. 2015 [38]	Gong i wsp. 2015 [39]
włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 			
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Li i wsp. 2015 [38]	Gong i wsp. 2015 [39]
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Li i wsp. 2015 [38]	Gong i wsp. 2015 [39]
	<p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>			

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 94. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song i wsp. 2020 [41]	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), 	TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song i wsp. 2020 [41]	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
	<ul style="list-style-type: none"> - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 			
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	<p>TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>NIE (brak danych)</p>
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	<p>TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>NIE (brak danych)</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song i wsp. 2020 [41]	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias, RoB</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	<p>TAK</p>	<p>NIE</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	<p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł</i></p>	<p>TAK NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song i wsp. 2020 [41]	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
	<i>finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>			
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Song i wsp. 2020 [41]	Dimitropoulos i wsp. 2015 [37]
<p>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>TAK</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	<p>TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>
<p>Kończowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</p>	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><small>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</small></p>	<p>WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 95. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Pang i wsp. 2021 [40]	[42]-[43]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Pang i wsp. 2021 [40]	[42]-[43]
	<ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 			
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskała dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Pang i wsp. 2021 [40]	[42]-[43]
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK NIE</p>	TAK	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Pang i wsp. 2021 [40]	[42]-[43]
	<p>syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</p> <p>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</p> <p>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>			
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,</p> <p>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,</p> <p>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>NIE</p>
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,</p> <p>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</p> <p>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Pang i wsp. 2021 [40]	[42]-[43]
trakcie przeprowadzania przeglądu?				
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>UMIARKOWANA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

16.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY STOSOWANYCH W BADANIACH

Tabela 96. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Skala/kwestionariusz	Opis																					
<p>IPSS (ang. International Prostate Score System)</p> <p>AUA-SI (ang. American Urological Association Symptom Index)</p>	<p>Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny stopnia nasilenia LUTS wynikających z BPH jest IPSS, pozwalający również na ocenę jakości życia (ang. <i>Quality of Life</i>, QoL). Kwestionariusz IPSS powstał na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. <i>American Urological Association Symptom Index</i>; AUA-SI) i został przyjęty przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Kwestionariusz może stanowić pomoc przy wyborze postępowania leczniczego (obserwacja, farmakoterapia, leczenie zabiegowe) oraz w prognozowaniu progresji choroby (ryzyka zatrzymania moczu). Słabszą stroną kwestionariusza jest możliwy brak pełnego zrozumienia pytań przez pacjentów oraz podkreślany przez wielu autorów możliwy brak korelacji z obiektywnymi badaniami, jak przepływ cewkowy czy też zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji. Kwestionariusz IPSS zawiera siedem pytań dotyczących zarówno fazy opróżniania jak i napełniania pęcherza moczowego oraz jedno pytanie dotyczące jakości życia w aspekcie oddawania moczu, które jest pytaniem kwalifikującym do zmiany taktyki postępowania leczniczego, np. do zastosowania leczenia zabiegowego.</p>																					
	<p>Tabela 97. Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) i ocena jakości życia.</p> <table border="1" data-bbox="462 907 1380 1780"> <thead> <tr> <th data-bbox="462 907 1141 952">Pytanie</th> <th data-bbox="1141 907 1380 952">Odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="462 952 1141 1019">1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza oddaniu moczu?</td> <td data-bbox="1141 952 1380 1019"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1019 1141 1108">2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie moczu w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu?</td> <td data-bbox="1141 1019 1380 1108">0 – nigdy 1 – mniej niż raz na pięć razy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1108 1141 1153">3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował Pan przerywany strumień moczu?</td> <td data-bbox="1141 1108 1380 1153">2 – mniej niż połowa przypadków</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1153 1141 1198">4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?</td> <td data-bbox="1141 1153 1380 1198">3 – około połowa przypadków</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1198 1141 1243">5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan słaby strumień moczu?</td> <td data-bbox="1141 1198 1380 1243">4 – ponad połowa przypadków</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1243 1141 1288">6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wysiłać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu?</td> <td data-bbox="1141 1243 1380 1288">5 – prawie zawsze</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1355 1141 1512">7. Ile razy w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać, aby oddać moczu w [w nocy]?</td> <td data-bbox="1141 1355 1380 1512">0 – wcale 1 – raz 2 – dwa razy 3 – trzy razy 4 – cztery razy 5 – pięć lub więcej razy</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="462 1512 1380 1556" style="text-align: center;">Suma punktów IPSS =</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="462 1556 1380 1590" style="text-align: center;">Ocena jakości życia (QoL)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="462 1590 1141 1780">Jakby się Pan czuł gdyby dolegliwości ze strony układu moczowego utrzymywały się na stałym poziomie??</td> <td data-bbox="1141 1590 1380 1780">0 – świetnie 1 – dobrze 2 – raczej dobrze 3 – średnio 4 – raczej źle 5 – źle 6 – bardzo źle</td> </tr> </tbody> </table> <p>Odpowiedzi na pytania punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik świadczy o nasileniu objawów – im większa suma punktów, tym dolegliwości są większe [1]-[5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 punktów – nieznaczne nasilenie objawów / objawy nie występują lub są znikome; możliwe podjęcie decyzji o obserwacji lub leczeniu lekami ziołowymi, • 8 – 19 punktów – umiarkowane nasilenie objawów; wskazanie do konsultacji urologicznej lub wdrożenia leczenia farmakologicznego, • 20 – 35 punktów – znaczne/ciężkie nasilenie objawów; konieczne rozważenie leczenia zabiegowego. 	Pytanie	Odpowiedź	1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza oddaniu moczu?		2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie moczu w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu?	0 – nigdy 1 – mniej niż raz na pięć razy	3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował Pan przerywany strumień moczu?	2 – mniej niż połowa przypadków	4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	3 – około połowa przypadków	5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan słaby strumień moczu?	4 – ponad połowa przypadków	6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wysiłać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu?	5 – prawie zawsze	7. Ile razy w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać, aby oddać moczu w [w nocy]?	0 – wcale 1 – raz 2 – dwa razy 3 – trzy razy 4 – cztery razy 5 – pięć lub więcej razy	Suma punktów IPSS =		Ocena jakości życia (QoL)		Jakby się Pan czuł gdyby dolegliwości ze strony układu moczowego utrzymywały się na stałym poziomie??
Pytanie	Odpowiedź																					
1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza oddaniu moczu?																						
2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie moczu w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu?	0 – nigdy 1 – mniej niż raz na pięć razy																					
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował Pan przerywany strumień moczu?	2 – mniej niż połowa przypadków																					
4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	3 – około połowa przypadków																					
5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan słaby strumień moczu?	4 – ponad połowa przypadków																					
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wysiłać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu?	5 – prawie zawsze																					
7. Ile razy w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać, aby oddać moczu w [w nocy]?	0 – wcale 1 – raz 2 – dwa razy 3 – trzy razy 4 – cztery razy 5 – pięć lub więcej razy																					
Suma punktów IPSS =																						
Ocena jakości życia (QoL)																						
Jakby się Pan czuł gdyby dolegliwości ze strony układu moczowego utrzymywały się na stałym poziomie??	0 – świetnie 1 – dobrze 2 – raczej dobrze 3 – średnio 4 – raczej źle 5 – źle 6 – bardzo źle																					

Skala/kwestionariusz	Opis								
	<p>Przyjmuje się, że minimalna, klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty [6]. Zmiana pomiędzy wartością bazową i stwierdzoną w badaniu o dodatkowo 3 punkty to pogorszenie istotne klinicznie a obniżenie wyniku o 3 punkty świadczy o klinicznie istotnej poprawie w przypadku danego pacjenta.</p> <p>Wartość indeksu IPSS QoL przekładana jest na nasilenie objawów choroby, zgodnie z algorytmem przedstawionym w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 98. Nasilenie dolegliwości u chorych na BPH, na podstawie indeksu IPSS QoL [2].</p> <table border="1" data-bbox="472 602 1385 752"> <thead> <tr> <th>Liczba punktów</th> <th>Nasilenie objawów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 lub 1</td> <td>Nieznaczne / nie występują lub są znikome</td> </tr> <tr> <td>2 – 4</td> <td>Umiarkowane</td> </tr> <tr> <td>5 – 6</td> <td>Znaczne / ciężkie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródła: [1] Starownik R, Bar K. Łagodny rozrost stercza. Medycyna Rodzinna. 2001; 2:65-8. [2] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Duodart (dutasteryd+tamsulosyna). Nr: AOTM-DS-4350-4/2013. [3] Dutkiewicz SA. Współczesne metody leczenia farmakologicznego w urologii. Część II – znaczenie farmakoterapii chorych na łagodny rozrost stercza BPH/LUTS. Lek w Polsce. 2015; 25(8):62-9. [4] Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). Postępy Nauk Medycznych. 2012; XXV(4):362-70. [5] Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. Postępy Nauk Medycznych. 2014; s1:33-42. [6] Analiza weryfikacyjna dla produktu Betmiga. Nr: AOTM-OT-4350-32/2014.</p>	Liczba punktów	Nasilenie objawów	0 lub 1	Nieznaczne / nie występują lub są znikome	2 – 4	Umiarkowane	5 – 6	Znaczne / ciężkie
Liczba punktów	Nasilenie objawów								
0 lub 1	Nieznaczne / nie występują lub są znikome								
2 – 4	Umiarkowane								
5 – 6	Znaczne / ciężkie								
<p>TUFS (ang. Total Urgency and Frequency Score)</p>	<p>TUFS jest miarą wychwytyjącą dwa ważne objawy związane z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu, pilność i częstotliwość, w jednym parametrze. TUFS wyprowadzono z 3-dniowych dzienników mikcji pacjentów, w których badani oceniali stopień parcia na mocz przy każdym oddaniu moczu zgodnie ze skalą PPIUS (0–4).</p> <p>Skala Postrzegania przez Pacjenta Intensywności Parcia Naglącego (ang. <i>The Patient Perception of the Intensity of Urgency Scale</i>, PPIUS) jest walidowaną skalą wypełnianą jako część dzienniczka mikcji. W przypadku każdego epizodu mikcji i/lub nietrzymania moczu pacjentka oceniali stopień towarzyszącego parcia na mocz zgodnie z następującą 5-punktową kategoryczną skalą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - bez pilności; • 1 - łagodna pilność; • 2 - umiarkowana pilność; • 3 - poważna pilna potrzeba; • 4 - naglące nietrzymanie moczu. <p>TUFS oblicza się, dodając wyniki PPIUS dla każdej mikcji w dzienniczku mikcji pacjenta i dzieląc przez liczbę dni zapisanych w dzienniczku [1], [9].</p>								
<p>OAB-q (ang. The Overactive Bladder Questionnaire)</p>	<p>Kwestionariusz Nadreaktywnego Pęcherza (OAB-q) to samoopisowy kwestionariusz zawierający elementy związane z dolegliwościami objawowymi i jakością życia związaną ze stanem zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL).</p> <p>Część dokuczliwych objawów składa się z 8-punktowej skali punktowanej od 1 do 6. Całkowity wynik dokuczliwych objawów został obliczony na podstawie 8 odpowiedzi, a następnie przekształcony do zakresu od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najgorsze nasilenie. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Część HRQoL składa się z 25-przedmiotowej podskali HRQoL zawierającej cztery domeny oceniane od 1 do 6 punktów. Skala radzenia sobie może mieścić się w przedziale od 8 do 48 i przekształcana jest na skalę od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę [1], [9].</p>								
<p>OAB-5D</p>	<p>Kwestionariusz OAB-5D wywodzi się z kwestionariusza nadreaktywnego pęcherza (OAB-q): 33-przedmiotowego kwestionariusza składającego się z 8-przedmiotowej Skali Zaniepokojenia Objawami i 25-przedmiotowej skali jakości życia związanej ze zdrowiem, która ma cztery podskale: radzenie sobie ze stresem, zaniepokojenie, sen i interakcje społeczne.</p> <p>Odpowiedzi oparte są na sześciostopniowej skali Likerta. W celu skonstruowania systemu klasyfikacji zdrowia z OAB-q, który byłby odpowiedni do oceny stanu zdrowia, wybrano pięć pozycji</p>								

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Skala/kwestionariusz	Opis
	<p>z OAB-q: parcia na mocz, utrata moczu, wpływ na sen, strategia radzenia sobie i zaniepokojenie problemami z układem moczowym.</p> <p>Każdy wymiar nowego systemu klasyfikacji stanu zdrowia (OAB-5D) ma pięć poziomów dotkliwości, przy czym „poziom 1” oznacza „brak problemu”, a „poziom 5” oznacza „skrajny problem”. Korzystając z tego systemu klasyfikacji stanu zdrowia, respondenci samodzielnie klasyfikują się w jednym z 3 125 unikalnych stanów zdrowia, które można przeliczyć na pojedynczy wynik podsumowujący (indeks OAB-5D), stosując formułę, która przypisuje wartości społeczne lub wagi do każdego poziomu w każdym wymiarze [7].</p>
IPSS QoL (ang. International Prostate Symptom Score-QoL index)	<p>IPSS-QoL jest narzędziem służącym do oceny częstości występowania objawów związanych z zaburzeniem układu moczowego i związanej z nimi jakości życia.</p> <p>7 pozycji ocenia częstość występowania objawów w skali od 0 (wcale) do 5 (prawie zawsze). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 35, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą częstość problemów z układem moczowym. Jedną z pozycji ocenia jakość (odczucia, czy obecne objawy utrzymywały się przez całe życie) w skali od 0 (zachwycony) do 6 (straszny).</p> <p>Źródło: https://parqol.com/international-prostate-symptom-score-qol-index-ipss-qol/</p>
EQ-5D-3L	<p>Kwestionariusz EQ-5D-3L mierzy stan zdrowia w pięciu wymiarach: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja.</p> <p>Każdy wymiar ma trzy poziomy odpowiedzi: brak problemów, pewne/umiarkowane problemy i ekstremalne problemy. Do stanów zdrowia EQ-5D-3L można przypisać wagi w celu wygenerowania indeksu/oceny podsumowującej. Wagi są dostępne dla wielu krajów, ale w niniejszym badaniu wykorzystano wagi populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Wagi w Wielkiej Brytanii wahają się od -0,594 do 1, przy czym pierwsza odpowiada najgorszemu możliwemu stanowi zdrowia zdefiniowanemu przez system opisowy EQ-5D-3L (33333), a druga odpowiada pełnemu stanowi zdrowia (brak problemów we wszystkich pięciu wymiarach, tj. 11111).</p> <p>Respondenci oceniają również swój ogólny stan zdrowia na pionowej wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) oznaczonej krzyżykiem od 0 do 100, gdzie „0” oznacza „najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia”, a „100” oznacza „najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia”.</p>

16.14. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness. ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 100. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [45].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 101. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego
		Tak
Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik):
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 102. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^{^^}łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 103. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 104. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 105. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena jakości badania		
Na podstawie skali odpowiedniej dla rodzaju badania		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 5.07.2023 <u>Analiza kliniczna:</u> 5.07.2023

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: luty 2023, uzupełnienie: lipiec 2023)</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych: luty 2023)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 3.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3., a bardziej szczegółowe informacje znajdują się w oddzielnym dokumencie pt. <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 16.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania (badania) wtórne w rozdz. 10. i 16.6.
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 6., rozdz. 11. (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 11. (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 7.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 16.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 16.1.3.; 16.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 16.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 6.; rozdz. 16.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 6.; rozdz. 13.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 6.; rozdz. 16.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 6.; rozdz. 16.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 16.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 16.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 16.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 6. i rozdz. 7.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9., rozdz. 16.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 14.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: nie dotyczy. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



16.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	5.07.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 16.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 16.1.; protokół w Aneksie (16.14 Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 16.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 16.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 16.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 16.1.1 i rozdz. 16.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 16.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 16.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 16.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 16.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 16.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 16.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 16.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 16.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja), rozdz. 16.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 16.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7.

Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Nie dotyczy.
Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Tak, rozdz. 7.
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Tak, rozdz. 7.
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Tak, rozdz. 7.
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Tak, rozdz. 7.; rozdz. 16.1.
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Zastosowano metodę Buchera.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody (odpowiednie pogrubić): <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy; możliwe było wykonanie porównania metodą Buchera
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Tak, rozdz. 7.; rozdz. 12 (Ograniczenia).
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozróżnienie na <i>ciężkie</i> i <i>o jakimkolwiek nasileniu</i>
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu złożonego, jak i leczenia skojarzonego.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Zawężenie takie podyktowane było ograniczeniami związanymi z porównaniem pośrednim.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6; rozdz. 7.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z</i>	Tak, rozdz. 12.

Solito[®] (solifenacyna + tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 13.