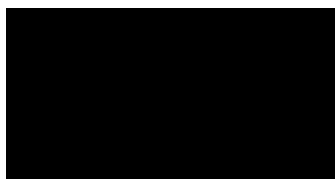




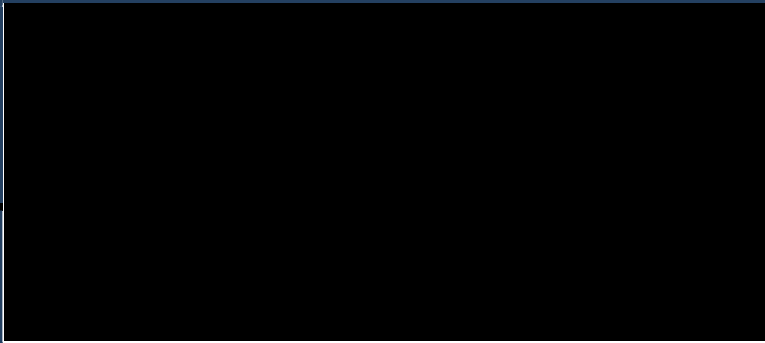
**SOLITOMBO® (SOLIFENACYNA+TAMSULOSYNA)
W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH
OBJAWÓW W FAZIE NAPEŁNIENIA PĘCHERZA
I W FAZIE OPRÓŻNIANIA PĘCHERZA,
ZWIĄZANYCH Z ŁAGODNYM ROZROSTEM
GRUCZOŁU KROKOWEGO U MĘŻCZYŹN,
KTÓRZY NIEWYSTARCZAJĄCO ODPOWIADAJĄ
NA LECZENIE W MONOTERAPII**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, marzec 2023 (uzupełnienie: lipiec 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego 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 problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza problemu decyzyjnego 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 PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO	13
2.3. ROZPOZNIANIE I PRZEBIEG ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO	14
2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA	25
2.5. METODY LECZENIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO	31
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	36
2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO, LECZONYCH FARMAKOLOGICZNIE	48
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	49
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	52
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	52
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO	58
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	58
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	59
7. BIBLIOGRAFIA	63
8. SPIS TABEL	67
9. ANEKS	68
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SOLITOMBO®	68
9.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORA	72
9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	79

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
5-ARI	Inhibitory 5-alfa-reduktazy
A-1-ADRN	Adrenolityki alfa 1
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
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
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BD	ang. <i>Bladder Dysfunction/Destability</i> ; Zaburzenia czynności mięśnia wypieracza moczu
BII	ang. <i>BPH Impact Index</i> ; Kwestionariusz do oceny wpływu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na zdrowie pacjenta i jego funkcjonowanie
BPE	ang. <i>Benign Prostatic Enlargement</i> ; Powiększenie gruczołu krokowego
BPH	ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> ; Łagodny rozrost gruczołu krokowego
BPO	ang. <i>Benign Prostatic Obstruction</i> ; Przeszkoda podpęcherzowa
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DHT	Dihydrotestosteron
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ED	ang. <i>Erectile Dysfunction</i> ; Zaburzenia seksualne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions</i> ; Kwestionariusza służącego do oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Zależna od zdrowia jakość życia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IPSS	ang. <i>International Prostate Score System</i> ; Międzynarodowy kwestionariusz oceny nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Solito[®] (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.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
LUTS	ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> ; Objawy ze strony dolnych dróg moczowych
MTOPS	ang. <i>Medical Therapy of Prostatic Symptoms, Alf-One Study</i> ; Badanie dotyczące farmakoterapii w łagodnym rozroście gruczołu krokowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAB	ang. <i>Overactive Bladder</i> ; Nadreaktywność pęcherza
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> ; Kwestionariusz do ilościowego określenia dolegliwości ze strony nadreaktywnego pęcherza moczowego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PPIUS	ang. <i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i> ; Skali Napięcia Pilności [oddawania moczu] Postrzeganej przez Pacjenta
PSA	ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> ; Swoisty antygen sterczowy
PV	ang. <i>Prostate Volume</i> ; Objętość gruczołu krokowego
PVR	ang. <i>Postvoid Residual</i> ; Objętość zalegającego moczu po mikcji
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TAUS	ang. <i>Transabdominal Ultrasound</i> ; Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TRUS	ang. <i>Transrectal Ultrasound</i> ; Badanie ultrasonograficzne przy pomocy głowicy transrektalnej
TUFS	ang. <i>Total Urgency and Frequency Score</i> ; Całkowity Wynik Parcia Naglącego i Częstotliwości oddawania moczu
TURP	ang. <i>Transurethral Resection of the Prostate</i> ; Przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego
TTO	ang. <i>Time trade-off</i> ; Metoda handlowania czasem
UII	ang. <i>Urgency Urinary Incontinence</i> ; Nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku złożonego zawierającego solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek (produkt leczniczy Solitombo®; 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłące, 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.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Solitombo® (produkt złożony: solifenacyna i tamsulosyna, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach listy A1 wykazu leków refundowanych.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią mężczyźni z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie leku złożonego z solifenacyny i tamsulosyny (produkt leczniczy Solitombo® w dawce 6 mg solifenacyny bursztynianu + tamsulosyny chlorowodorek 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu);

(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 skali IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*) lub AUA-SI, zmiana Całkowitego Wyniku Parcia Nagłącego i Częstotliwości oddawania moczu (TUFS, ang. *Total Urgency and Frequency Score*); zmiana objętości gruczołu krokowego (PV; ang. *prostate volume*), zmiana maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}), ocena średniej szybkości przepływu moczu (Q_{ave}), zmiana czasu trwania mikcji, zmiana czasu przepływu – mierzalnego czasu oddawania moczu, zmiana stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA; ang. *Prostate Specific Antygen*), zmiana objętości zalegającego moczu po mikcji, zmiana częstości mikcji na dobę (w tym w ciągu dnia i w nocy), zmiana częstości parcia nagłącego 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 (BPH); czas do wystąpienia progresji klinicznej BPH, konieczność leczenia zabiegowego (chirurgicznego), czas do wystąpienia konieczności leczenia chirurgicznego z powodu BPH oraz wpływ na funkcje seksualne (ocena pacjenta); ponadto poszukiwanymi punktami końcowymi będą również punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia oraz 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. Dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów, z wykorzystaniem parametrów: *adherence* (przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałość w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami).

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*; BPH) jest jedną z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn. Obraz kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest skutkiem rozwoju trzech odmiennych procesów patologicznych:

- powiększenia gruczołu krokowego;
- wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. *benign prostatic obstruction*, BPO);
- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*; LUTS), spośród których wyróżnia się:
 - objawy związane z napełnianiem pęcherza: częstomocz dzienny i nocny, uczucie gwałtownego parcia na pęcherz, okresowe trudności w powstrzymaniu mikcji (parcia nagłace), ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu;
 - objawy związane z opróżnianiem pęcherza: trudności w rozpoczęciu mikcji, zwężenie strumienia moczu, wydłużenie czasu mikcji, przerywany strumień moczu, oddawanie moczu kroplami, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego [3].

W przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu, które wymaga leczenia chirurgicznego, a także: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwiomocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon [8], [9].

Przyczyny rozrostu gruczołu krokowego pozostają nie do końca wyjaśnione. Dobrze udokumentowana jest współzależność od wieku chorego, a także udział testosteronu w powstawaniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [11]. Przyjmuje się, że rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest następstwem kilku różnych, jednak łącznie działających procesów patologicznych. Wiadomo, że czynnikami niezbędnymi dla powstania tej choroby są czynność hormonalna jąder oraz proces starzenia [10].

Badanie ogólne moczu i krwi są testami podstawowymi w diagnostyce łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badanie fizykalne w przypadku podejrzenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych oraz badanie *per rectum* [9], [10]. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych oraz stopień ich nasilenia oceniane są w punktowanych systemach przy użyciu kwestionariuszy. Najczęściej stosowany jest IPSS, pozwalający też na ocenę jakości życia [9], [12], [29].

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarconą wzrastającym odsetkiem powikłań w miarę jej trwania. Za jego progresję uważa się przede wszystkim ostre zatrzymanie moczu, konieczność leczenia chirurgicznego i nasilenie się dokuczliwości objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ale także pojawienie się lub nasilenie niewydolności nerek oraz wystąpienie epizodów zakażenia układu moczowego i kamicy pęcherza moczowego. Progresja jest silnie związana z wiekiem, wyjściową objętością gruczołu krokowego, stężeniem PSA, stopniem nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz wielkością przepływu cewkowego [14]. **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 [22].

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnie występującą chorobą urologiczną dotykającą mężczyzn na całym świecie. Na podstawie danych z 204 krajów oszacowano, że w 2019 roku na świecie żyło około 94 mln osób z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego a standaryzowana względem wieku chorobowość wynosiła w 2019 roku 2 480 przypadków na 100 000 osób, i wahała się od 6 480 na 100 000 osób w Europie Wschodniej do 987 na 100 000 w Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie [18].

Łagodny rozrost gruczołu krokowego występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wynosi około 80%. Rozpowszechnienie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na świecie wynosi od 13% do 43%, w zależności od metody oceny, kraju i wieku osób badanych [8], [19]. Dane dotyczące epidemiologii łagodnego rozrostu gruczołu

krokowego w Polsce są nieliczne, ale wynika z nich, że objawy sugerujące jego istnienie występują u około połowy mężczyzn powyżej 50. roku życia [10]. Na podstawie wyników badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Polsce ustalono, że jakiegokolwiek objawy ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zgłosiło 91% badanej populacji pacjentów mających wizyty u urologa, natomiast objawy umiarkowane lub nasilone wystąpiły u 83% badanych; leczenie farmakologiczne zastosowano u 87% pacjentów [49]. Najnowsze dane dotyczące chorobowości rozrostu gruczołu krokowego (N40) pochodzące z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że w 2021 roku w Polsce żyło ponad 1,1 miliona pacjentów z tym rozpoznaniem [3].

Wysoka częstość występowania u mężczyzn i istotny negatywny wpływ LUTS (w tym zaburzenia w fazie napełniania i opróżniania pęcherza) na codzienne funkcjonowanie czyni z tej jednostki chorobowej istotny problem społeczno-ekonomiczny i wskazuje na konieczność wczesnej identyfikacji obciążonych nim chorych oraz rozpoczęcie diagnostyki i właściwego leczenia jak najwcześniej [29].

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych w ostatnich latach, dotyczących leczenia pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego ustalono, że około 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego [8]. Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być ono wystarczające do łagodzenia objawów choroby. Nie istnieje jeden, uniwersalny schemat leczenia. Najczęściej zalecanymi lekami są blokery receptorów alfa 1 (alfa-blokery), inhibitory 5-alfa-reduktazy czy leki antycholinergiczne działające poprzez receptory muskarynowe. **Objętość gruczołu krokowego, poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA) oraz rodzaj doświadczanych objawów LUTS** powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze optymalnej farmakoterapii. Jeżeli gruczoł krokowy nie jest powiększony w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym a poziom PSA jest $< 1,5 \mu\text{g/l}$ i występują objawy LUTS, pierwszym wyborem jest zazwyczaj alfa 1-bloker (tamsulosyna, alfuzosyna, doksazosyna) [30], [29], [32], [31]. W przypadku powiększonego gruczołu krokowego (>30 lub 40 cm^3 w zależności od wytycznych) zalecane jest zastosowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) [30], [29], [31], [32], [31]. Leki antymuskarynowe (w tym solifenacyna) zaleca się w przypadku objawów upośledzenia gromadzenia moczu takich jak: parcia nagłące, nietrzymanie moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu [30], [29], [32]. Terapia skojarzona alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomendowana jest w przypadku mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego LUTS, powiększeniem gruczołu krokowego i zwiększonym ryzykiem progresji choroby [30], [32], [31], natomiast **terapia skojarzona alfa-1-blokerem + antagonistą receptorów muskarynowych (np. tamsulosyna + solifenacyna) jest zalecana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami upośledzenia gromadzenia moczu (parcie na mocz, częstomocz, nokturia), jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [30], [32], [78].**

Jak dotychczas w Polsce, pacjenci z rozpatrywanym wskazaniem, wymagający stosowania terapii skojarzonej dwoma lekami, nie mają refundowanego dostępu do produktów złożonych, zawierających dwie substancje czynne. Należy zaznaczyć, że wraz z liczbą przyjmowanych tabletek w ciągu doby może obniżyć się stopień przestrzegania zaleceń terapii, szczególnie u osób starszych [61], [62], [63], a jeśli pacjent nie przyjmuje regularnie leków, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty. Zastosowanie dwóch leków w ramach jednej tabletki (tj. w postaci produktu złożonego) upraszcza schemat dawkowania i sprzyja stosowaniu się chorego do zaleceń, co może wpłynąć na poprawę wyników leczenia. Jak dotychczas rola produktów złożonych została doceniona w kardiologii, co przełożyło się na refundację w Polsce licznych produktów złożonych stosowanych np. w leczeniu nadciśnienia tętniczego. **W przypadku schorzeń urologicznych, pomimo uzyskania pozytywnych ocen i rekomendacji [3], [8], jak dotychczas nie zostały zrefundowane żadne produkty złożone, co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę pacjentów z rozpatrywanej populacji.**

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.



Solitombo® to produkt złożony zawierający dwa składniki aktywne: solifenacynę, który jest wybiórczym antagonistą receptora muskarynowego i chlorowoderek tamsulosyny, z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych α_1 i α_{1d} . Substancje te mają komplementarny mechanizm działania:

- solifenacyna wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia pęcherza, będących skutkiem aktywacji receptorów M3 w pęcherzu moczowym przez acetylocholinę pozaneuronalną, która wzmacnia funkcję sensoryczną nabłonka pęcherza moczowego, co powoduje parcie na pęcherz i zwiększa częstotliwość oddawania moczu;
- tamsulosyna blokuje receptory alfa1a i alfa1d-adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α_1 w gruczole krokowym ma podtyp α_{1a} . Tamsulosyna wiąże się selektywnie i konkurencyjnie z postsynaptycznymi adrenoreceptorami α_1 , w szczególności z podtypami α_{1A} i α_{1D} ; jej działanie powoduje rozluźnienie mięśni gładkich stercza i cewki moczowej [6].

Skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (6 mg + 0,4 mg) wykazano w kluczowym badaniu fazy III o akronimie NEPTUNE, przeprowadzonym w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (w fazie opróżniania oraz w fazie napełnienia pęcherza) związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6].

Zastosowanie solifenacyny z tamsulosyną pozwoliło na: istotną redukcję uciążliwych objawów, w tym poprawę nasilenia objawów, ocenianą w kwestionariuszu IPSS i całkowitego wyniku TUF5, redukcję gwałtownego parcia na mocz, częstotliwości mikcji, poprawę średniej objętości mikcji czy nokturii, w rozpatrywanej populacji pacjentów; jednocześnie zaobserwowano istotną poprawę jakości życia chorych.

Zarówno solifenacyna jak i tamsulosyna są aktualnie refundowane w Polsce jedynie w postaci produktów jednoskładnikowych. Dostępność dwóch leków w jednym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy stopień stosowania się do zaleceń/systematyczność przyjmowania tabletek (ang. *compliance*) i przekładać się na lepsze wyniki leczenia [53], na co wskazuje również Prezes AOTMiT w przypadku innych produktów złożonych, stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty [52].

Na podstawie analizy zaleceń polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej, wykazu leków refundowanych w Polsce oraz opinii analityków i Prezesa AOTMiT uznano, że odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji – produktu złożonego z solifenacyny i tamsulosyny w jednej tabletkie będzie **politerapia solifenacyną i tamsulosyną (w postaci osobnych preparatów)**.

Rada Przejrzystości, Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie oceniali dotychczas zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie solifenacynę i tamsulosynę, jak również politerapii złożonej z ww. leków stosowanych postaci osobnych preparatów, w rozpatrywanym bądź pokrewnym wskazaniu.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dla finansowania leku złożonego, zawierającego solifenacynę wraz z tamsulosyną w analizowanym wskazaniu, przez szkocką agencję Scottish Medicines Consortium (SMC) [72], **w której podkreślono, że u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie bursztynianu solifenacyny i chlorowodorku tamsulosyny, dostępność produktu złożonego Vesomni® umożliwi podanie jednej tabletki o niższym koszcie w porównaniu z poszczególnymi składnikami podawanymi oddzielnie**. Pozostałe agencje HTA nie przeprowadzały dotychczas oceny wnioskowanej interwencji.

Pomimo faktu, iż terapia składająca się z alfa-blokera i leku oddziałującego na receptory muskarynowe zalecana jest przez wytyczne postępowania klinicznego w rozważanym wskazaniu (w tym w najnowszych wytycznych *European Association of Urology* [78]), leki wchodzące w jej skład (np. solifenacyna i tamsulosyna) są refundowane w Polsce jedynie w postaci oddzielnych preparatów.

Wprowadzenie produktu złożonego, zawierającego obie substancje czynne w jednej tabletkie poprawi wygodę stosowania a także wpłynie na podwyższenie tzw. *compliance* tj. przyjmowanie farmakoterapii zgodnie z zaleceniami, co przełoży się na poprawę efektywności klinicznej farmakoterapii w tym wskazaniu.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku złożonego, zawierającego solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek (produkt leczniczy Solitombo[®], 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Solitombo[®] (produkt złożony zawierający solifenacynę i tamsulosynę, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach listy A1 „*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*”, Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Solitombo[®].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Solitombo[®], solifenacyna i tamsulosyna, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym
- 2.1. Opis problemu zdrowotnego - definicja



- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących terapii złożonej lekiem zawierającym solifenacynę i tamsulosynę oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, wnioskowana interwencja tj. produkt leczniczy Solitombo[®], zawierający solifenacynę (w postaci 6 mg solifenacyny bursztynianu) i tamsulosynę (w postaci 0,4 mg tamsulozyny chlorowodoru; tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) jest wskazana do leczenia 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 [6].

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Solitombo[®] jest analogiczne do wskazania rejestracyjnego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH), jedna z najczęstszych chorób pojawiających się z wiekiem u mężczyzn, może się wiązać z dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, które pogarszają jakość życia wskutek zaburzenia zarówno normalnej dziennej aktywności jak i snu [7]. Istota choroby polega na powiększeniu liczby komórek wchodzących w skład struktury narządu, tj. zrębu i gruczołów strefy przejściowej. Rozrost gruczołu krokowego powoduje stopniowy wzrost jego objętości i klinicznie narastające objawy i/lub przeszkodę podpęcherzową dla odpływu moczu [9].

Obraz kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest skutkiem rozwoju trzech odmiennych procesów patologicznych:

- powiększenia gruczołu krokowego;
- wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. *benign prostatic obstruction*, BPO);
- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS), spośród których wyróżnia się:
 - objawy związane z napełnianiem pęcherza: częstomocz dzienny i nocny, uczucie gwałtownego parcia na pęcherz, okresowe trudności w powstrzymaniu mikcji (parcia nagłace), ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu;

- o objawy związane z opróżnianiem pęcherza: trudności w rozpoczęciu mikcji, zwężenie strumienia moczu, wydłużenie czasu mikcji, przerywany strumień moczu, oddawanie moczu kroplami, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego [3].

Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja rozwojowi zakażeń układu moczowego, powstaniu kamicy pęcherza moczowego, kamicy nerkowej, a w końcowej fazie choroby może prowadzić do niewydolności nerek a nawet zgonu [3], [7], [8]. Wyniki dużych badań epidemiologicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz badań *in vitro*, wskazują również na związek pomiędzy łagodnym rozrostem gruczołu krokowego a częstością występowania raka gruczołu krokowego i śmiertelnością z nim związaną [8].

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 [15].

Tabela 1. Klasyfikacja rozrostu gruczołu krokowego wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [15].

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

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Przyczyny rozrostu gruczołu krokowego pozostają częściowo niejasne; istotne miejsce zajmuje teoria przebudzenia mechanizmów embrionalnych, traktująca rozrost gruczołu krokowego jako zaburzenie homeostazy układu łącznotkankowo-nabłonkowego. Do innych teorii tłumaczących etiologię i patogenezę łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należą [13]:

- hormonalna (oddziaływanie androgenów i estrogenów na gruczoł krokowy);
- czynników wzrostowych;
- komórek pnia macierzystego (przewaga proliferacji nad apoptozą).

Dobrze udokumentowana jest współzależność od wieku chorego, a także udział testosteronu w powstawaniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Produkcja testosteronu w jądrach regulowana jest przez oś podwzgórzowo-przysadkową. W komórkach gruczołu krokowego pod wpływem 5- α -reduktazy testosteron ulega przemianie do bardziej aktywnej formy - dihydrotestosteronu (DHT). DHT wiążąc się z receptorami położonymi na jądrach komórkowych, wpływa na produkcję mRNA i białek,

dzięki czemu następuje wzrost komórek gruczołu krokowego i ich proliferacja. Wraz z wiekiem obniża się ilość produkowanego testosteronu, przewaga estrogenów powoduje zagęszczenie receptorów jądrowych dla DHT [11].

Gruczoł krokowy jest narządem hormonozależnym i podlega wpływowi hormonów płciowych. Rozrost zrębu oddziałuje również na komórki gruczołowe, pobudzając je do rozrostu. Istnieją przesłanki sugerujące, że do łagodnego rozrostu gruczołu krokowego dochodzi w wyniku działania czynników wzrostowych na zrąb gruczołu krokowego i część gruczołową jego strefy przejściowej. Inna teoria stanowi, że rozrost gruczołu krokowego powstaje w wyniku zaburzenia równowagi ilościowej pomiędzy liczbą komórek obumierających a liczbą komórek nowopowstających. Przyjmuje się, że rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest następstwem kilku różnych, jednak łącznie działających procesów patologicznych. Wiadomo, że czynnikami niezbędnymi dla powstania tej choroby są czynność hormonalna jąder (nie występuje u mężczyzn pozbawionych jąder przed okresem dojrzałości płciowej) oraz proces starzenia (występuje na ogół u mężczyzn ponad 60-letnich) [10].

Objętość gruczołu krokowego, którego powiększanie się obserwowane jest zazwyczaj około piątej dekady życia, jest ściśle związana ze starzeniem się mężczyzn. Liczne badania wykazują, że szybkość przyrastania objętości gruczołu krokowego rośnie wraz z wiekiem i zależy od wyjściowej objętości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antigen*; PSA). Wielkość gruczołu krokowego przyrasta przeciętnie około 2% rocznie i wzrost ten zależny jest od wieku chorego, wyjściowej wielkości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia PSA [14].

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących profilaktyki łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Z danych epidemiologicznych wynika, że o wielkości gruczolaka decydują predyspozycje genetyczne, można jednak spowalniać jego wzrost poprzez redukowanie wartości kalorycznej pokarmów, obniżanie zawartości tłuszczów w diecie i wzbogacanie jej produktami roślinnymi. Cukrzyca sprzyja rozwojowi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, głównie z powodu wcześniejszego występowania objawów czynnościowych ze strony dolnych dróg moczowych, będących następstwem neuropatii w zakresie receptorów czuciowych pęcherza i cewki [20].

2.3. ROZPOZNANIE I PRZEBIEG ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

2.3.1. ROZPOZNANIE CHOROBY

Badanie ogólne moczu i krwi są testami podstawowymi w diagnostyce łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badanie ogólne moczu wykonuje się w celu wykrycia zakażenia układu moczowego. We

krwi, poza parametrami biochemicznymi, określane jest stężenie PSA, który jest uważany za marker objętości gruczołu krokowego. Prawidłowe stężenie PSA waha się od 0 do 4,0 ng/ml i zwiększa się wraz z wiekiem oraz objętością gruczołu krokowego. Interpretacja wyników stężenia PSA jest istotna ze względu na konieczność wykluczenia raka gruczołu krokowego oraz stanowi ważny czynnik prognostyczny. Niskie wartości PSA wyrażają niewielkie prawdopodobieństwo całkowitego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia operacyjnego [9]. Badanie fizykalne w przypadku podejrzenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego obejmuje badanie jamy brzusznej i zewnętrznych narządów płciowych oraz badanie *per rectum* [10].

Zasadniczą metodą oceny stopnia nasilenia przeszkody podpęcherzowej (ang. *Benign Prostatic Obstruction*; BPO) jest pomiar tempa przepływu moczu przez cewkę w czasie naturalnej mikcji (uroflowmetria). Wynik badania jest miarodajny, jeśli objętość mikcji nie jest mniejsza od 150 ml. Uroflowmetria umożliwia określenie szeregu mierników obiektywnych mikcji, tj.:

- maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) – najważniejszy miernik obiektywny mikcji; w warunkach prawidłowych u mężczyzn przewyższa on 15 ml/s;
- przepływ (Q_{ave}) – objętość płynu wydalana przez cewkę w czasie w ml/s;
- objętość mikcji (V_{void}) – ilość płynu wydalona przez cewkę w ml;
- czas mikcji – łączny czas oddawania moczu;
- czas przepływu – czas mierzalnego oddawania moczu;
- średnie tempo przepływu (Q_{avg}) – stosunek objętości mikcji do czasu przepływu w ml/s;
- czas do maksymalnego przepływu – upływ czasu od początku mikcji do Q_{max} [10], [43].

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej metodą TAUS (ang. *Transabdominal Ultrasound*) wykonuje się rutynowo u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego. Pozwala ono na określenie stanu górnych dróg moczowych, nerek oraz pęcherza moczowego i objętości zalegającego w nim moczu po mikcji. Umożliwia także poznanie przybliżonej objętości gruczołu krokowego i stwierdzenie, czy powiększony gruczoł krokowy wpukła się do pęcherza. U chorych, u których istnieje potrzeba dokładnego określenia objętości gruczołu krokowego i jego konfiguracji, wykonuje się badanie ultrasonograficzne przy pomocy głowicy transrektalnej (metoda TRUS, ang. *Transrectal Ultrasound*). Rozrost gruczołu krokowego stwierdza się, gdy objętość gruczołu krokowego przekroczy 25 ml. Rutynowe wykonywanie urografii nie jest konieczne, powinno dotyczyć pacjentów, u których podejrzewa się zmiany w układzie moczowym stwierdzone na podstawie wcześniejszych badań [10].

Badanie urodynamiczne pozwala kompleksowo określić czynność dróg moczowych podczas fazy napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Polega na ocenie mięśnia wypieracza szyi pęcherza oraz zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, które odpowiadają za opróżnianie pęcherza w trakcie mikcji [33].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę przede wszystkim raka gruczołu krokowego, a także: guz pęcherza moczowego, kamice, pęcherz neurogeny, zwłóknienie szyi pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej oraz choroby zapalne (zapalenie gruczołu krokowego, infekcję dróg moczowych) [11].

2.3.2. OBJAWY CHOROBY

Pełny obraz kliniczny łagodnego rozrostu gruczołu krokowego obejmuje [10], [20]:

1. powiększenie gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Enlargement*; BPE);
2. przeszkodę w odpływie moczu (O – *obstruction*) z następstwami wymienionymi w punkcie 7.;
3. objawy czynnościowe (tzw. podrażnieniowe) ze strony dolnych dróg moczowych, w tym najczęściej występującą nadreaktywność pęcherza moczowego (OAB – *Overactive Bladder*), której skutkiem jest nietrzymanie moczu, czyli stan, w którym niezależny od woli wyciek moczu jest źródłem istotnych dla chorego problemów higienicznych i socjalnych;
4. zaburzenia seksualne (ED – *Erectile Dysfunction*): osłabienie libido, erekcji i zaburzenia ejakulacji;
5. zaburzenia wynikające z niestabilności pęcherza (BD – *Bladder Destability*), np. przerost masy mięśniowej w wyniku przeszkody podpęcherzowej;
6. objawy psychologiczne, emocjonalne związane ogólnie ze starzeniem się;
7. wtórne następstwa przeszkody podpęcherzowej (BPO): zakażenia, zapalenie pęcherza, zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrza i dróg nasiennych, kamica pęcherza, uchyłki pęcherza, zastój w górnym piętrze układu moczowego, niewydolność nerek.

Objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) wynikające z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego **są związane z fazą napełniania i fazą opróżniania pęcherza moczowego**. Ostre zatrzymanie moczu (AUR; ang. *acute urinary retention*) to brak możliwości całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego, któremu towarzyszy ból; może wystąpić w każdym stopniu zaawansowania choroby, ma charakter nagły lub może być poprzedzone nasileniem dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. Zatrzymanie moczu zdarza się we wczesnym okresie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego po przetrzymaniu moczu w pęcherzu lub z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia, np. po spożyciu ostrych przypraw, alkoholi (szczególnie wysokoprocentowych). Zdarza się też w wyniku zastojów żylnych w miednicy mniejszej, jak również w zapaleniu gruczołu krokowego [9].

Objawy ze strony dolnych dróg moczowych dotyczące fazy gromadzenia moczu to objawy „podrażnieniowe” (częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu, zwykle w nocy, naglące parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji, określane też nietrzymaniem 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) [9].

Uciążliwość objawów ze strony dolnych dróg moczowych i ich wpływ na pogorszenie jakości życia wykazują zmienność u poszczególnych pacjentów. U niektórych chorych dominuje powiększenie gruczołu krokowego ze znikomymi objawami przeszkody podpęcherzowej i niewielkimi dolegliwościami natomiast w przypadku części pacjentów gruczoł krokowy jest nieznacznie powiększony, jednak dolegliwości są duże, a przeszkoda podpęcherzowa niewielka. U jeszcze innych chorych występuje istotne utrudnienie odpływu moczu z pęcherza, a gruczoł krokowy jest mały i dolegliwości znikome [10].

Objawy ze strony dolnych dróg moczowych można podzielić na dwie grupy – objawy podrażnienia i objawy świadczące o przeszkodzie podpęcherzowej (por. tabela poniżej). Przeszkoda podpęcherzowa utrzymująca się długo prowadzi do rozstrzeni pęcherza. Jej przejawem jest stałe, bezwiedne wyciekanie moczu z pęcherza przez cewkę [10].

Tabela 2. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu przerostowi prostaty [10].

Objawy fazy gromadzenia moczu w pęcherzu („podrażnienia” pęcherza)	Objawy fazy wydalania moczu z pęcherza (przeszkody podpęcherzowej)
<ul style="list-style-type: none">• Częstomocz• Oddawanie moczu w nocy• Gwałtowne parcie na mocz• Brak możliwości powstrzymania mikcji• Ból w czasie mikcji	<ul style="list-style-type: none">• Wyczekiwanie na mikcję• Zwężenie strumienia moczu• Wydłużenie czasu mikcji• Przerywany strumień moczu• Wykapywanie moczu z cewki po mikcji• Uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza

Krwimocz w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zdarza się stosunkowo rzadko. Jego wystąpienie zawsze wymaga przeprowadzenia badań, mających na celu diagnostykę w kierunku potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu narządów układu moczowego [10].

2.3.3. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIA

Objętość gruczołu krokowego, którego powiększanie się zaczyna być obserwowane zazwyczaj około piątej dekady życia, jest ściśle związana ze starzeniem się mężczyzny; gruczoł przyrasta przeciętnie około 2% rocznie i wzrost ten zależny jest od wieku chorego, wyjściowej wielkości gruczołu krokowego oraz wyjściowego stężenia PSA. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych są także ściśle związane z procesem starzenia; w przypadku 46-letniego mężczyzny bez LUTS, ryzyko iż wystąpią u niego dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych jeżeli przeżyje kolejne 30 lat wynosi 45% [14].

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, prawdopodobieństwo powikłań wzrasta w miarę czasu trwania choroby. Za progresję łagodnego rozrostu gruczołu krokowego uważa się przede wszystkim: ostre zatrzymanie moczu, konieczność leczenia chirurgicznego i nasilenie się objawów ze

strony dolnych dróg moczowych, ale także pojawienie się lub nasilenie niewydolności nerek oraz wystąpienie epizodów zakażenia układu moczowego i kamicy pęcherza moczowego. Progresja jest silnie związana z wiekiem, wyjściową objętością gruczołu krokowego, stężeniem PSA, stopniem nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych oraz wielkością przepływu cewkowego [14].

Wśród czynników ryzyka progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wyróżnia się [8]:

- ≥ 4 pkt IPSS, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, niewydolność nerek, nawracające infekcje;
- $Q_{max} < 10,6$ ml/s;
- wiek ≥ 62 lat;
- objętość gruczołu krokowego (ang. *Prostate Volume*; PV) ≥ 31 ml;
- PSA $\geq 1,6$ ng/ml;
- objętość zalegającego moczu po mikcji (ang. *Postvoid Residual*; PVR) ≥ 39 ml.

Klinicznie łagodny rozrost gruczołu krokowego można podzielić na następujące okresy [20]:

- 1) I okres – bezobjawowy (obecny rozrost anatomiczny i histologiczny);
- 2) II okres – podrażnienia, w którym dominuje częstomocz, szczególnie nocny oraz parcie naglące (przewaga objawów ze strony dolnych dróg moczowych);
- 3) III okres – kompensacji, w którym nasilają się objawy przeszkody podpęcherzowej oraz
- 4) IV okres – dekompensacji, w którym dochodzi do następstw przeszkody podpęcherzowej: zalegania moczu po mikcji, kamicy, uchyłku pęcherza moczowego, przewlekłej niewydolności nerek.

W miarę upływu czasu, pojawiają się liczne dolegliwości oraz niekorzystne następstwa łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, mające również negatywny wpływ na jakość życia chorych. Nieleczony łagodny rozrost gruczołu krokowego jest przyczyną: przerostu i osłabienia mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, zalegania moczu po mikcji, infekcji dróg moczowych, krwimoczu, kamieni moczowych, uchyłków pęcherza moczowego, dysfunkcji czynnościowej i anatomicznej pęcherza i moczowodów, wodonercza, wzrostu stężenia PSA w surowicy, niewydolności nerek, a nawet śmierci [9]. Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odpływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także do ścieńczenia mięszu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane [59].

Progresja łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u większości mężczyzn polega na zwiększeniu nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. W ramieniu placebo badania MTOPS (ang. *Medical Therapy of Prostatic Symptoms, Alf-One Study*) w ciągu 4,5 roku okresu obserwacji progresję stwierdzono u 17% pacjentów. U 80% z nich progresja polegała na nasileniu się dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, a tylko u 15% doszło do ostrego zatrzymania moczu (AUR) [44]. Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologicznego (MOTO-BIP) wskazują, że ostre zatrzymanie moczu odnotowano u 21% pacjentów z badanej populacji, przy czym częstość występowania AUR rosła wraz z wiekiem pacjenta (od 0,33% u mężczyzn w wieku poniżej 40 r.ż. do 63% wśród mężczyzn po 70 r.ż.) [49]. Wyniki innego badania wskazują, że u chorych z łagodnymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych poniżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu dochodzi odpowiednio u 2,6/1000 chorych i 9,3/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat, natomiast u chorych ze średnio i znacznie nasilonymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych powyżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu doszło odpowiednio u 3,0/1000 chorych i 34,7/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat [14]. Ostre zatrzymanie moczu charakteryzuje się nagłą, bolesną niezdolnością do opróżnienia pęcherza, do najczęściej występujących objawów należą: ból w podbrzuszu, parcie na mocz z jednoczesną niemożnością mikcji lub oddawaniem niewielkich ilości moczu, wyczuwalny w badaniu fizykalnym przepełniony pęcherz moczowy, dający głuchy odgłos opukowy; w przypadku potwierdzenia wymaga natychmiastowego założenia cewnika, który po kilku dniach można na próbę usunąć. Ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu wzrasta wraz z wiekiem; według dużego badania retrospektywnego częstość epizodów AUR na 1000 osobolat wynosi: 0,2 wśród mężczyzn w wieku 45-49 lat, 3,1 w wieku 65-69 lat i 11 wśród mężczyzn po 80. roku życia. Ostre zatrzymanie moczu wywołuje ból oceniany w skali punktowej jako mniejszy niż kolka nerkowa. [44], [45].

Szacuje się, iż około 30% pacjentów, u których doszło do łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i wystąpienia objawy ze strony dolnych dróg moczowych, których poddano leczeniu farmakologicznemu nie osiągnie zadowalającej poprawy i zostaną skierowanych do leczenia zabiegowego [14]; leczenie chirurgiczne bezwzględnie stosuje się w przypadku pacjentów w IV stopniu zaawansowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a względnie w III stopniu przy potwierdzonej objawowej przeszkodzie podpęcherzowej spowodowanej rozrostem gruczołu krokowego. Bezwzględne wskazanie do leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego najczęściej stanowi: całkowite zatrzymanie moczu (czyli konieczność stałego cewnikowania), współistniejąca z rozrostem gruczołu krokowego kamica pęcherza moczowego, uchyłki pęcherza, stałe zaleganie moczu powyżej 100 ml skutkujące nawrotowymi infekcjami układu moczowo-płciowego, wodonercze, wtórna do przeszkody podpęcherzowej hipofunkcja nerek łącznie z ich niewydolnością [20]. Interwencja chirurgiczna to najskuteczniejszy i szybki sposób postępowania w przypadku umiarkowanych lub nasilonych objawów ze strony dolnych dróg moczowych czy powikłanego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Postępowanie chirurgiczne jako najbardziej inwazyjna opcja terapeutyczna niesie też największe zagrożenia [27]. Złoty standard leczenia chirurgicznego, tj. przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego (ang. *Transurethral Resection of the Prostate*; TURP) wiąże się z 10% ryzykiem następujących powikłań: krwawienie, zespół poresekcyjny (spowodowany przedostawaniem się znacznych ilości płynu irygacyjnego do naczyń krwionośnych, czego skutkiem mogą być: hiperwoleミア, hiponatremia, nudności, wymioty, bóle głowy, niepokój, drażliwość, nadciśnienie tętnicze, drgawki, obrzęk płuc, niewydolność nerek), zwężenie cewki moczowej, zwężenie szyi pęcherza moczowego, zaburzenia funkcji seksualnych. Co więcej, 10-15% chorych wymaga kolejnej operacji w ciągu następnych 10 lat, śmiertelność zaś wynosi 0,2-2,5% [46].

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż dowody uzyskane na podstawie dużych badań epidemiologicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz badań *in vitro* wskazują na istnienie związku pomiędzy łagodnym rozrostem gruczołu krokowego a częstością występowania raka gruczołu krokowego i śmiertelnością z nim związaną [8].

Jakość życia

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnym schorzeniem u mężczyzn i pomimo że bezpośrednio nie zagraża życiu, może znacznie wpływać na jakość życia chorego i doprowadzić do uciążliwych i niekiedy groźnych dla życia powikłań. Choroba progresywnie obniża samoocenę pacjenta, natomiast objawy ze strony dolnych dróg moczowych wpływają negatywnie na seksualność. Wykazano, że wpływ łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na jakość życia jest porównywalny z innymi chorobami takimi jak: padaczka wymagająca operacji i astma, ale większy w niektórych obszarach niż w przypadku obturacyjnej choroby płuc. Łagodny rozrost gruczołu krokowego wpływa również na partnerów pacjentów poprzez powodowanie: zaburzeń snu, utrudnień w życiu społecznym, obciążenia psychologicznego, nieodpowiedniego życia seksualnego, strachu przed operacją lub rakiem gruczołu krokowego [22].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, podczas wyboru odpowiedniego sposobu leczenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę jakość życia pacjenta, aby ocenić wpływ objawów na aktywność społeczną oraz samopoczucie psychiczne. Niewłaściwe leczenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych może spowodować progresję choroby oraz doprowadzić do różnych komplikacji. W związku z powyższym, zadowolenie pacjenta z leczenia oraz ocena jakości życia wydają się być istotnymi kryteriami zapewniającymi optymalne wyniki leczenia [37].

Badanie przekrojowe przeprowadzone w krajach europejskich (Francja, Hiszpania, Portugalia i Niemcy), w którym udział wzięło 480 mężczyzn w wieku od 50. roku życia z objawami ze strony dolnych dróg

moczowych, wykazało wpływ objawów choroby na jakość życia. Ogólna średnia wartość IPSS (pytanie 8 dotyczące jakości życia) wyniosła 4,14, co wskazuje na umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawów. Wpływ choroby na jakość życia był najmniejszy w Niemczech (3,52; umiarkowany wpływ) w porównaniu z pozostałymi krajami, gdzie wartości były zbliżone (4,27–4,55; wpływ umiarkowany do ciężkiego). Tylko 10% mężczyzn wskazało, że byliby szczęśliwi spędzając resztę życia w obecnym stanie zdrowia [24].

2.3.4. OCENA NASILENIA OBJAWÓW W ROZPATRYWANYM WSKAZANIU

IPSS (ang. *International Prostate Score System*)

Kwestionariuszem służącym do oceny stopnia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych wynikających z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest IPSS, pozwalający również na ocenę jakości życia (ang. *Quality of Life; QoL*). Kwestionariusz IPSS został opracowany na podstawie punktowej skali objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *American Urological Association Symptom Index; AUA-SI*) i jest zalecany do stosowania również przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Kwestionariusz może stanowić pomoc przy wyborze postępowania leczniczego (obserwacja, farmakoterapia, leczenie zabiegowe) oraz w prognozowaniu progresji choroby (ryzyka zatrzymania moczu).

Tabela 3. Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) i ocena jakości życia [12], [29].

Pytanie	Odpowiedź
1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza oddaniu moczu?	0 – nigdy 1 – mniej niż raz na pięć razy 2 – mniej niż połowa przypadków 3 – około połowa przypadków 4 – ponad połowa przypadków 5 – prawie zawsze
2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan oddawać ponownie moc w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu?	
3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował Pan przerywany strumień moczu?	
4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał Pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu?	
5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował Pan słabego strumień moczu?	
6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wysiłać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu?	
7. Ile razy w ciągu ostatniego miesiąca musiał Pan wstawać, aby oddać moc 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 (QoI)	
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

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 (por. tabela poniżej) [29].

Odpowiedzi na pytania 1-7 punktowane są w skali od 0 do 5. Uzyskany wynik świadczy o nasileniu objawów – im większa suma punktów, tym dolegliwości są większe [8]-[12], [20], [29]:

- ≤ 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.

Przyjmuje się, że minimalna, klinicznie istotna różnica wynosi 3 punkty [42]; 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.

Wartość indeksu oceny jakości życia w ramach kwestionariusza IPSS przekładana jest na nasilenie objawów choroby, zgodnie z algorytmem przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 4. Nasilenie dolegliwości u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, na podstawie indeksu oceny jakości życia kwestionariusza IPSS [8].

Liczba punktów	Nasilenie objawów
0 lub 1	Nieznaczne / nie występują lub są znikome
2 – 4	Umiarkowane
5 – 6	Znaczne / ciężkie

IPSS jest najczęściej stosowanym kwestionariuszem przez urologów na całym świecie. Ponadto od wielu lat służy do oceny skuteczności różnych terapii, w tym zarówno opcji farmakologicznych jak i technik chirurgicznych, kształtując postępowanie terapeutyczne w urologii [36]. .

W badaniu [38] dokonano wartościowania stanów zdrowia określonych za pomocą IPSS, metodą TTO (ang. *Time Trade-Off*). TTO przyjmuje wartości od 0 (zgon) do 1 (idealne zdrowie) i może być wykorzystany do obliczenia lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*). W tym celu, za pomocą analizy czynników, rozdzielono 7 wartości objawów na dwa czynniki, które mogą być interpretowane jako objawy obstrukcyjne (niepełne opróżnienie pęcherza, przerywany, słaby strumień moczu i konieczność ponownego oddania moczu) oraz objawy drażniące (nagła potrzeba oraz

częste oddawanie moczu w nocy). Również sześć kategorii odpowiedzi zostało połączone w 3 kategorie. Dla objawów obstrukcyjnych połączono wartości 0 i 1 tworząc kategorię „rzadko/nigdy”, wartości 2, 3 i 4 utworzyły kategorię „około połowę razy/czasami”, wartość 5 utworzyła kategorię „prawie zawsze”. Dla objawów drażniących, wartości 0 i 1 utworzyły kategorię „rzadko/nigdy”, wartości 2 i 3 utworzyły kategorię „około połowę razy/czasami”, wartości 4 i 5 utworzyły kategorię „prawie zawsze”. W wyniku powyższych przekształceń otrzymano 9 stanów IPSS. Obliczono, że najgorszy stan zdrowia zgodnie z IPSS ma wartość 0,87 a najlepszy 0,97. Objawy drażniące wydały się być oceniane jako cięższe w porównaniu z objawami obstrukcyjnymi.

W badaniu [39] oceniono związek pomiędzy IPSS a wartościami użyteczności, z zastosowaniem korelacji Spearmana. Otrzymany współczynnik pozwolił na ocenę siły związku wartości użyteczności i IPSS. Wyższe wartości IPSS oznaczają cięższe objawy, podczas gdy niższe wartości użyteczności oznaczają obniżoną jakość życia. W związku z powyższym spodziewano się uzyskać negatywny współczynnik korelacji. W przypadku wartości TTO oraz IPSS otrzymano współczynnik korelacji -0,491 dla 1-rocznego ($p = 0,01$) i -0,306 dla 10-letniego (nieistotny statystycznie) TTO. Średnie 1-roczne i 10-letnie wartości użyteczności TTO dla najgorszego stanu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wyniosły odpowiednio 0,54 i 0,48.

TUFS (ang. *Total Urgency and Frequency Score*)

Całkowity Wskaźnik Pilności i Częstotliwości [oddawania moczu] (*Total Urgency and Frequency Score*; TUFS) to narzędzie, które obejmuje ocenę obu zmiennych i wywodzi ze Skali Natężenia Pilności Postrzeganej przez Pacjenta (PPIUS; ang. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*), która została zwalidowana u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego i LUTS. Kwestionariusz TUFS został po raz pierwszy zwalidowany w badaniu fazy IIa BLOSSOM, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mirabegronu, agonisty receptora β_3 -adrenergicznego, u 260 pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego. Odpowiedź na leczenie oceniana w TUFS została potwierdzona w kolejnych trzech dużych randomizowanych kontrolowanych badaniach dotyczących zastosowania solifenacyny u pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym lub LUTS i łagodnym rozrostem prostaty [28]. TUFS opracowuje się na podstawie dzienników mikcji pacjentów, w których badani oceniają poziom parcia na mocz przy każdym oddaniu moczu zgodnie ze skalą PPIUS (0–4, w której 0 oznacza brak parcia na mocz, a 4 oznacza silne parcie naglące na mocz). TUFS oblicza się, dodając wyniki PPIUS dla każdej mikcji w dzienniczku mikcji pacjenta i dzieląc przez liczbę dni zapisanych w dzienniczku [28], [54].

OABSS (ang. *Overactive Bladder Symptom Score*)

Kwestionariusz OABSS służy do ilościowego określenia przez chorego dolegliwości ze strony nadreaktywnego pęcherza moczowego. W ramach kwestionariusza ocenia się 4 objawy tj.: częstomocz

w ciągu dnia, częstomocz w ciągu nocy, parcie naglące, nietrzymanie moczu z parcia naglącego (por. tabela poniżej). Wynik całkowity stanowi sumę punktów uzyskanych w trakcie oceny 4 objawów nadreaktywnego pęcherza moczowego.

Tabela 5. Kwestionariusz OABSS [40], [42].

Pytanie	Odpowiedź	Wartość punktowa
Ile razy zwykle oddajesz mocz od obudzenia się rano do zaśnięcia wieczorem?	≤ 7 8 – 14 ≥ 15	0 1 2
Ile razy zwykle budzisz się w nocy, aby oddać mocz (do obudzenia się rano)?	0 1 2 ≥ 3	0 1 2 3
Jak często masz nagłą potrzebę oddania moczu, którą ciężko powstrzymać?	Wcale Rzadziej niż raz w tygodniu Raz w tygodniu lub częściej	0 1 2
Jak często zdarza się nietrzymanie moczu z powodu nagłej potrzeby oddania moczu, którą ciężko powstrzymać?	Okolo raz dziennie 2-4 razy na dzień 5 razy dziennie lub częściej	3 4 5

Suma uzyskanych punktów świadczy pośrednio o nasileniu dolegliwości; wyższy wynik oznacza wysoką częstość występowania objawów choroby. Przyjmuje się, że minimalna klinicznie istotna różnica w wyniku kwestionariusza OABSS wynosi 3 punkty [42].

BII (ang. BPH Impact Index)

Kwestionariusz BII został opracowany przez Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne (ang. *American Urological Association; AUA*) i służy do oceny wpływu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na zdrowie pacjenta oraz jego funkcjonowanie. BII składa się z 4 pytań odnośnie problemów z oddawaniem moczu w ciągu ostatniego miesiąca, dotyczących: dyskomfortu fizycznego, niepokoju z powodu stanu zdrowia, uciążliwości objawów, wpływu objawów na codzienne aktywności (por. tabela poniżej) [41].

Tabela 6. Kwestionariusz BII [41].

Pytanie	Odpowiedź	Wartość punktowa
W ciągu ostatniego miesiąca, jak dużo fizycznego dyskomfortu spowodowały problemy z układem moczowym?	Wcale Tylko trochę Sporo Dużo	0 1 2 3
W ciągu ostatniego miesiąca, jak bardzo martwiłeś się o swoje zdrowie z powodu problemów z układem moczowym?	Wcale Tylko trochę Sporo Większość czasu Cały czas	0 1 2 3 4

Wnioskowana populacja obejmuje chorych z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełniania i opróżniania pęcherza z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Stopień nasilenia objawów oceniany jest przede wszystkim na podstawie skali IPSS/AUA-SI. W związku z powyższym populacja docelowa będzie obejmowała chorych, którzy uzyskali wynik powyżej 7 pkt w skali IPSS/AUA-SI.

2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO W POLSCE I NA ŚWIECIE

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest powszechnie występującą chorobą urologiczną dotykającą mężczyzn na całym świecie. W ramach badania *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019* [18] dokonano analizy światowych trendów i częstości występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w 21 regionach geograficznych i 204 krajach. Oszacowano, że na całym świecie w 2019 r. żyło około 94 mln osób z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w porównaniu z 51,1 mln przypadków w 2000 roku. Standaryzowana względem wieku chorobowość łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wynosiła w 2019 roku 2 480 przypadków na 100 000 osób, i wahała się od 6 480 na 100 000 osób w Europie Wschodniej do 987 na 100 000 w Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie. Liczba przypadków łagodnego rozrostu prostaty w Polsce została oszacowana w 2019 roku na 777 000, a standaryzowana względem wieku chorobowość na 2 600 przypadków w przeliczeniu na 100 000 osób [18].

Występowanie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego uzależnione jest od wieku – schorzenie to występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wynosi około 80%. Rozpowszechnienie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego na świecie wynosi od 13% do 43%, w zależności od metody oceny, kraju i wieku osób badanych [8], [19].

Częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, charakterystycznych dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, również wzrasta z wiekiem i wynosi około 44% u mężczyzn w wieku powyżej 70. roku życia [8], [19]. Inne 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 nasileniu dotyczą 13% mężczyzn w wieku 40-49 lat oraz 28% mężczyzn w wieku powyżej 70 lat [10]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano natomiast, że rozpowszechnienie objawów ze strony dolnych dróg moczowych wśród 1 500 mężczyzn biorących udział w badaniu, w wieku od 50. roku życia

wyniosło 41% [23]. Inne dane dla Wielkiej Brytanii wskazują, że wśród mężczyzn od 40. roku życia rozpowszechnienie umiarkowanych do ciężkich objawów ze strony dolnych dróg moczowych wynosi 10-41% i wzrasta wraz z wiekiem [24]. W holenderskim badaniu wykazano, że roczna zapadalność na choroby dolnych dróg moczowych w przebiegu łagodnego rozrostu 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 na stabilnym poziomie. W przypadku mężczyzn w wieku 46 lat bez objawów, ryzyko rozwoju dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych wynikających z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wynosi 10,3% (95% CI: 10,2-10,5). Rozpowszechnienie było najniższe wśród mężczyzn w wieku 45-49 lat (2,7%) i wzrastało wraz z wiekiem do maksymalnej wartości wśród mężczyzn w wieku 80 lat (24%) [19].

Przekrojowe badania pokazały również, że rozpowszechnienie objawów ze strony dolnych dróg moczowych o umiarkowanym do ciężkiego 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 USA (odpowiednio 1 050 mężczyzn w wieku 50-79 lat, 441 mężczyzn w wieku $>$ 50 lat i 5 697 mężczyzn w wieku \geq 65 lat) [24].

Kliniczne objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego występują u 15-20% mężczyzn w wieku 55-75 lat, a 20% z nich będzie wymagać interwencji lekarskiej [8]. Wykazano, że u chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (poniżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu dochodzi odpowiednio u 2,6/1000 chorych i 9,3/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat, natomiast u chorych ze średnio i znacznie nasilonymi objawami (powyżej 7 punktów IPSS [AUA-SI]) do ostrego zatrzymania moczu doszło odpowiednio u 3,0/1000 chorych i 34,7/1000 chorych w grupach wiekowych 40-49 i 70-79 lat [14]. Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologicznego (MOTO-BIP) wskazują, że ostre zatrzymanie moczu odnotowano u 21% pacjentów z badanej populacji [49]. Szacuje się również, iż około 30% chorych poddanych leczeniu farmakologicznemu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego nie osiągnie zadowalającej poprawy i zostanie skierowanych do leczenia zabiegowego [14].

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. Danych dotyczących epidemiologii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w Polsce jest niewiele, niemniej wynika z nich, że objawy sugerujące to schorzenie występują u około 50% mężczyzn powyżej 50. roku życia [10]. Na podstawie wyników badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Polsce, którego

celem była charakterystyka profilu pacjentów odwiedzających gabinet urologiczny z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz ocena czynników wpływających na wybór metody leczenia (badanie MOTO-BIP) ustalono, że jakiegokolwiek objawy ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (o dowolnym nasileniu) zgłosiło 91% badanej populacji. Stopień nasilenia objawów przedstawiał się następująco: niewielkie nasilenie – 17% pacjentów, umiarkowane – 59%, duże – 24% [49]. W związku z powyższym przyjęto, że objawy umiarkowane do nasilonych występują u 75,5% ($=91\% \cdot (59\% + 24\%)$) pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Leczenie farmakologiczne alfa-blokerem lub inhibitorem-5 alfa-reduktazy zastosowano u 87% pacjentów [49].

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2022, w Polsce żyło około 6,3 mln mężczyzn powyżej 50. roku życia. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, który u 75,5% będzie dawał umiarkowane do ciężkich objawy ze strony dolnych dróg moczowych, 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 [49], [60]. Rzeczywista liczba może być większa, gdyż powyższe wyliczenia nie dotyczą mężczyzn poniżej 50 r.ż.

Wyniki badania LUTS Polska [34]-[35], pierwszego ogólnopolskiego, reprezentatywnego dla naszej populacji badania epidemiologicznego dotyczącego tego schorzenia wskazują, że objawy ze strony dolnych dróg moczowych (niezależnie od przyczyny), takie jak nietrzymanie moczu, nokturia czy częstomocz oraz zespół pęcherza nadreaktywnego, stanowią częsty i uciążliwy problem w populacji polskiej. W badaniu tym częstość występowania LUTS 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”;
- II – gdy występuje co najmniej jeden objaw z fazy napełniania lub opróżniania pęcherza, lub fazy pomikcyjnej z częstością co najmniej „około połowa”.

Ogólna częstość występowania objawów z dolnych dróg moczowych według definicji I wyniosła 66,2% dla mężczyzn natomiast według definicji II - 46,2%. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych objawów LUTS u mężczyzn, w tym objawów w fazie napełniania i opróżniania pęcherza. Należy jednakże zaznaczyć, że powyższe dane mogą dotyczyć LUST wywołanego również innymi przyczynami niż łagodny rozrost prostaty [34], [35].

Tabela 7. Częstość występowania poszczególnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych, w tym objawów w fazie napełniania i opróżniania pęcherza u mężczyzn – wyniki badania LUTS Polska [35].

	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

Najnowsze i najbardziej wiarygodne dane dotyczące chorobowości rozrostu gruczołu krokowego (N40) z lat 2018-2021 pochodzą z bazy danych NFZ i zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Findarts Duo® [3]. Liczba pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem ICD-10 N40 w 2021 roku wynosiła 1 120 659 osób.

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.



Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 (rozrost gruczołu krokowego) w latach 2018-2021 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [3].

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 alternatywa dla terapii dwulekowej 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 (BIA; ang. *Budget Impact Analysis*).

2.4.2. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Rozrost gruczołu krokowego jest chorobą postępującą i dotyczy około 40-50% mężczyzn powyżej 50. roku życia i około 80-90% mężczyzn w wieku 80 lat i więcej. W Stanach Zjednoczonych rozrost gruczołu krokowego uważany jest za czwartą najczęściej diagnozowaną dysfunkcję u starszych mężczyzn, która wiąże się z około 4,5 milionami wizyt ambulatoryjnych i bezpośrednimi kosztami medycznymi sięgającymi 1,1 biliona dolarów rocznie, z wyłączeniem kosztu farmakoterapii ambulatoryjnej. Kliniczne i ekonomiczne obciążenie chorobą będzie w Stanach Zjednoczonych coraz większe, ponieważ populacja mężczyzn w wieku 64 lat i starszych może wzrosnąć do 9,3 milionów do roku 2020 [21].

Pomimo dostępu do nowych leków w terapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, nadal wielu mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych wynikającymi z rozrostu gruczołu krokowego pozostaje niezdiagnozowanych i tym samym nieleczonych. Głównym celem terapii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego powinno być szybkie, skuteczne i długotrwałe zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych, zapobieganie i przeciwdziałanie powstaniu przeszkody w odpływie

moczu, zapobieganie wystąpieniu ostrego zatrzymania moczu (AUR), zapobieganie lub odroczenie konieczności leczenia chirurgicznego oraz poprawa jakości życia [13]. Oszacowano, że rocznie w Wielkiej Brytanii ponad 180 milionów funtów brytyjskich wydanych jest na leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, przy czym około 60% tych kosztów generowanych jest w wyniku leczenia komplikacji po łagodnym rozroście gruczołu krokowego. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych wynikające z łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są najczęstszą przyczyną konsultacji medycznych wśród starszych mężczyzn. Głównym powodem zgłaszania się pacjentów do lekarza jest nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (77%-89%), ale również obawa przed rakiem gruczołu krokowego (15%), uczestnictwo w badaniach przesiewowych (3%), prośba członków rodziny lub przyjaciół (1%) [24].

W ramach badania *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) 2019 [18] oszacowano lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY) z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. We wszystkich pięciu kwintylach Indeksu Socjodemograficznego zaobserwowano wzrost bezwzględnego obciążenia DALY w latach 2000-2019 [18]. .

Pod względem obciążenia ekonomicznego łagodny rozrost gruczołu krokowego/LUTS wiąże się z wysokimi kosztami osobistymi i społecznymi, które przejawiają się w bezpośrednich kosztach medycznych i pośrednich kosztach wynikających z ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu, a także poprzez negatywny wpływ na jakość życia zarówno pacjentów, jak i partnerów/opiekunów. Ponieważ częstość występowania rozpatrywanej jednostki chorobowej wzrasta wraz z wiekiem, obciążenie systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa może sukcesywnie wzrastać ze względu na starzenie się społeczeństwa. W Wielkiej Brytanii oszacowano, że na leczenie łagodnego rozrostu prostaty wydawano rocznie ponad 180 milionów dolarów natomiast w Hongkongu całkowite wydatki na opiekę zdrowotną na mieszkańca w latach 2010/2011 wyniosły 13302 HKD (1705 USD) [25].

Jednym z objawów LUTS są problemy z utrzymaniem moczu i jego niekontrolowanym oddawaniem. W raporcie „Pacjent z NTM [nietrzymaniem moczu] w systemie opieki zdrowotnej” opublikowanym w 2022 roku [26], oszacowano dwie kategorie kosztów związane w tym schorzeniu: związane z leczeniem zaburzeń psychicznych związanych z nietrzymaniem moczu oraz koszty abstynencji w pracy osób z nietrzymaniem moczu (spowodowane np. diagnostyką choroby czy hospitalizacją). Interpretując poniższe dane, należy jednakże zaznaczyć, że w oszacowaniach uwzględniono zarówno populację mężczyzn jak i kobiet, a więc nietrzymanie moczu spowodowane różnymi przyczynami. Oszacowano że koszty Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) poniesione z racji leczenia zaburzeń psychicznych u osób z nietrzymaniem moczu wyniosły w 2021 roku 104 661 905 zł. Z kolei koszty z tytułu nieobecności w pracy w wyniku nietrzymania moczu wyniosły 1,63 mld zł i były o 11,8% wyższe w porównaniu do 2019 roku i o 24,6% wyższe niż w roku 2015 [26].

Wysoka częstość występowania u mężczyzn i istotny negatywny wpływ LUTS na codzienne funkcjonowanie czyni z tej jednostki chorobowej istotny problem społeczno-ekonomiczny i wskazuje na konieczność wczesnej identyfikacji obciążonych nim chorych oraz rozpoczęcie diagnostyki i właściwego leczenia jak najwcześniej [29].

2.5. METODY LECZENIA ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Wskazania do leczenia chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego określa się na podstawie stopnia uciążliwości objawów ze strony dolnych dróg moczowych i nasilenia przeszkody podpęcherzowej dla odpływu moczu z ich następstwami. Aktualna taktyka postępowania sprowadza się do prewencji postępu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (wystąpienia AUR i konieczności leczenia chirurgicznego), minimalizowania dolegliwości, poprawy jakości życia i zapobiegania powikłaniom. Wskazaniem do leczenia zabiegowego jest przeszkoda podpęcherzowa (BPO), w przypadku której stwierdza się brak poprawy po przeprowadzeniu leczenia farmakologicznego oraz pojawiają się powikłania: niewydolność nerek, kamienie moczowe pęcherza, uchyłki w pęcherzu, nawracające zakażenia układu moczowego, makroskopowy krwimocz, postępująca dysfunkcja pęcherza moczowego [9], [10].

2.5.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

2.5.1.1. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Wszyscy mężczyźni z LUTS powinni zostać poddani formalnej ocenie przed jakimkolwiek przydziałem leczenia, aby ustalić nasilenie objawów i rozróżnić mężczyzn z niepowikłanymi (większość) i powikłanymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych [29], [30]. Leczenie farmakologiczne jest stosowane, gdy sama baczna obserwacja (ang. *Watchful Waiting*) nie wystarcza i pojawiają się dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się około 80% chorych, z umiarkowanymi lub znacznie nasilonymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, u których nie występują bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego lub którzy nie wyrażają zgody na leczenie zabiegowe [10], [27].

Rekomendowanymi lekami są: inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI), adrenolityki alfa 1 (A-1-ADRN), leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych, desmopresyna, inhibitory fosfodiesterazy-5, preparaty pochodzenia roślinnego (fitoterapia). Leczenie farmakologiczne stosowane jest do momentu wystąpienia progresji choroby wymagającej leczenia zabiegowego [9], [10], [29]. **Przy doborze leków brane są pod uwagę objawy łagodnego rozrostu prostaty tj. objętość**

gruczołu krokowego, poziom swoistego antygenu sterczowego (PSA) a także objawy upośledzenia gromadzenia moczu [30], [29], [31], [32].

Antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (adrenolityki alfa 1, ARA; alfa-blokery)

Do tej grupy leków należą: tamsulosyna, prazosyna, terazosyna, doksazosyna, alfuzosyna. Substancje te charakteryzują się różnym czasem półtrwania wynoszącym w godzinach odpowiednio: 3, 12, 22, 10, 5. W licznych badaniach klinicznych dowiedziono wysokiej skuteczności tych preparatów w leczeniu chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego [9]. Stwierdzono też różnice w tolerancji i profilu bezpieczeństwa między tymi lekami, które mają związek z różnym czasem ich półtrwania. W miarę wydłużania tego czasu działanie blokujące receptorów alfa-1 adrenergicznych w naczyniach krwionośnych jest wolniejsze, zatem ryzyko działań niepożądanych zmniejsza się. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po zastosowaniu leków z tej grupy są: omdlenia, hipotensja ortostatyczna, zawroty, bóle głowy, zmęczenie, przyspieszenie częstości skurczów serca [9]. Szczególnymi zaletami tej grupy leków są: krótki czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania efektu terapeutycznego, niewielkie ryzyko działań niepożądanych, dodatkowe korzystne efekty metaboliczne, hamowanie agregacji płytek krwi, zmniejszanie przerostu komory lewej, poprawa tolerancji glukozy ze zmniejszeniem oporności na insulinę, poprawa krążenia obwodowego [9]. Działanie leków z tej grupy nie zależy od objętości gruczołu krokowego ani wieku chorego. Wyniki badań klinicznych dla adrenolityków alfa 1 świadczą o wysokiej skuteczności tych leków wyrażającej się nie tylko wyraźnym złagodzeniem, a nawet zniesieniem objawów ze strony dolnych dróg moczowych, ale także wybitną poprawą obiektywnych mierników mikcji, będącej następstwem zmniejszenia komponentu dynamicznego przeszkody podpęcherzowej. Wykazano, że stosowanie tych leków prowadzi do redukcji objawów ze strony dolnych dróg moczowych mierzonych w skali IPSS o 30-50% oraz do poprawy maksymalnego przepływu cewkowego o 25-40%. Efekt terapeutyczny może ujawnić się już po upływie kilku godzin od rozpoczęcia leczenia, a pełne działanie występuje po upływie 2-4 tygodni. Mimo wysokiej skuteczności, adrenolityki alfa nie hamują progresji choroby mierzonej zwiększeniem objętości gruczołu krokowego, a także ryzykiem wystąpienia zatrzymania moczu i tym samym koniecznością leczenia chirurgicznego [10], [14].

Inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI)

Najdłużej stosowanym 5-ARI jest finasteryd oraz wprowadzony później dutasteryd. Leki te mają wpływ na przemianę hormonalną testosteronu. W komórkach gruczołu krokowego blokują one enzym 5-alfa-reduktazę (typu 2 – oba leki, zaś typu 1 – tylko dutasteryd). W efekcie uniemożliwiają wolnemu testosteronowi konwersję w postać aktywną biologicznie – dihydrotestosteron (DHT). Konsekwencją tego jest spadek stężenia DHT w gruczole krokowym, obniżenie się stężenia PSA w surowicy oraz zmniejszenie objętości gruczołu krokowego [9]. Stosowanie finasterydu prowadzi do zmniejszenia stężenia DHT w surowicy i w gruczole krokowym o odpowiednio 70 i 85%, zaś w toku leczenia

dutasterydem stężenie DHT w surowicy i w gruczole krokowym zmniejsza się o 95%. Obydwa leki mają zastosowanie u chorych wymagających leczenia farmakologicznego z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, u których gruczoł krokowy jest wyraźnie powiększony (> 40 ml). Stosowanie inhibitorów 5-alfa-reduktazy przez co najmniej 6-12 miesięcy prowadzi do: zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o 20-25%, zmniejszenia stężenia PSA w surowicy o około 50%, statystycznie znaczącego (w porównaniu z placebo) zmniejszenia nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (o 15-30%) i ich uciążliwości, zwiększenia maksymalnego przepływu cewkowego (o 1,5-2,0 ml/s), zmniejszenia objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji, zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego z powodu łagodny rozrost gruczołu krokowego. Tolerancja obu leków jest dobra, a związane z nimi działania niepożądane występują rzadko i obejmują: niekorzystny wpływ na libido, brak lub wytrysk wsteczny nasienia, zmniejszenie objętości ejakulatu, ginekomastię obserwowaną u 5-10% chorych [10].

Leki antycholinergiczne działające przez receptory muskarynowe

Do leków I generacji należy tolterodyna, do leków II generacji - fezoterodyna, która działa na wszystkie receptory. Należąca do leków III generacji dolifenacyna działa na receptory N3, a solifenacyna - lek IV generacji, wykazuje dużą selektywność wobec pęcherza. Czas działania leków antycholinerycznych jest różny: oksybutonina i tolterodyna działają 3-4 godziny, należąca do nowej grupy dolifenacyna - 12 godzin, a solifenacyna 52 godziny [16].

Leki antycholinergiczne mogą być stosowane, gdy objawy ze strony dolnych dróg moczowych mają charakter podrażnienia mięśniówki pęcherza, a nawet u chorych, u których występuje znaczna przeszkoda podpęcherzowa udokumentowana badaniem urodynamicznym. Leków z ww. grupy nie należy jednak podawać, jeśli maksymalny przepływ cewkowy nie przewyższa 2 ml/s i jeśli objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji wynosi ponad 200 ml [9], [10]. Solifenacyna w 74% daje efekty satysfakcjonujące: w 100% zmniejsza liczbę epizodów oddawania moczu, w 60-70% liczbę parć naglących, w 50% częstość oddawania moczu [16]. Objawami, które najczęściej ulegają poprawie po zastosowaniu leków antycholinergicznych jest nasilony częstomocz, parcia naglące, nietrzymanie moczu z parcia oraz nykturia. Wśród działań niepożądanych leków antycholinergicznych należy wymienić uczucie suchości w ustach, zatrzymanie wody w organizmie oraz zaparcie stolca. Leki antycholinergiczne należy stosować głównie w przypadku braku skuteczności alfa-adrenolityków, przy czym w toku leczenia należy starannie obserwować chorych i oznaczać u nich objętość moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji [10].

U chorych, z dominującym upośledzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu wykorzystywanym schematem leczenie jest skojarzenie antagonistów receptora alfa-1 z antagonistami receptora muskarynowego [29].

Inhibitory fosfodiesterazy-5

Tadalafil będący inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 zmniejsza on nasilenie dolegliwości ze strony LUTS i może być stosowany w skojarzeniu z antagonistami receptorów adrenergicznych alfa-1 [25].

Desmopresyna

W przypadku nocnej poliurii, w której zastosowanie reżimu płynowego nie przynosi poprawy w zakresie zgłaszanych objawów, terapia opiera się na wykorzystaniu syntetycznego analogu wazopresyny – desmopresyny, która wykazuje działanie antydiuretyczne wpływając na resorpcję zwrotną wody w obrębie kanalików nerkowych [29].

Fitoterapia

Mimo braku rekomendacji, fitoterapia jest stosowana u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego/objawy ze strony dolnych dróg moczowych z umiarkowanymi dolegliwościami. Preparaty roślinne są bardzo popularne wśród pacjentów z racji naturalnego pochodzenia, a także znikomej ilości objawów niepożądanych. Substancjami aktywnymi są kwasy tłuszczowe wolne (np. laurowy, palmitynowy) oraz estry tych kwasów i sterole – szczególnie beta-sitosterol, flawonidy, kariofeny, lipaza, taniny i cukry. Większość preparatów roślinnych ma działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe [9], [29]. Skuteczność działania większości fitoterapeutyków nie została udokumentowana na podstawie wielośrodkowych badań prowadzonych w porównaniu z placebo a ponadto nie wiadomo, które z tych składników wywierają rzeczywisty wpływ na gruczoł krokowy [29].

2.5.1.2. LECZENIE CHIRURGICZNE

Interwencja chirurgiczna to najskuteczniejszy i szybki sposób postępowania w przypadku umiarkowanych lub nasilonych objawów ze strony dolnych dróg moczowych czy powikłanego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Jednak postępowanie chirurgiczne jako najbardziej inwazyjna opcja terapeutyczna niesie też największe zagrożenia [27].

Do metod chirurgicznych zalicza się [9], [20], [27]:

- elektroresekcję przezcewkową gruczołu krokowego (TURP) - złoty standard leczenia chirurgicznego - metoda wysoce skuteczna i relatywnie bezpieczna; pozostaje najczęściej wykonywanym zabiegiem w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
- przezcewkową termoterapię mikrofalową (ang. *Transurethral microwave thermotherapy*; TUMT) - metoda skuteczna w jedynie w częściowym łagodzeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych; przeznaczona dla chorych wymagających mniej inwazyjnych metod terapii;

- przezcewkową igłową ablacją gruczołu krokowego (ang. *Transurethral needle ablation*; TUNA) - metoda o wysokim stopniu bezpieczeństwa, przeznaczona dla chorych wymagających mniej inwazyjnych metod terapii;
- adrektomię otwartą - najbardziej skuteczna i równocześnie najbardziej inwazyjna metoda leczenia i poprawy mikcji w łagodnym rozroście gruczołu krokowego; bywa konieczna wyłącznie u mężczyzn ze znaczną objętością gruczołu krokowego i może być bardziej skuteczna niż TURP w łagodzeniu objawów przeszkody podpęcherzowej ale wiąże się z dłuższą hospitalizacją, utratą większej ilości krwi i większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych;
- pozostałe opcje: przezcewkową waporyzacją gruczołu krokowego (ang. *electrovaporization of the prostate*; EVAP, ang. *transurethral electrovaporization of the prostate*; TUIP), techniki z użyciem lasera, przezcewkowe nacięcie gruczołu krokowego (ang. *transurethral incision of the prostate*; TUIP), termoterapię z użyciem elektrod termicznych lub fali ultradźwiękowej, enukleację prostaty.

2.5.2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

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 [5], w Polsce, w analizowanym wskazaniu (w leczeniu 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 9. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w rozroście gruczołu krokowego (stan na lipiec 2023) [5].

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;

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
		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%
77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy	Finasteridum	Finansowane wskazanie: przerost gruczołu krokowego; Poziom odpłatności: ryczałt
	Dutasteridum	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%

Co prawda solifenacyna i tolterodyna 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, pogrubienie jego ściany, które prowadzą do nadreaktywności pęcherza [16], [20]. Zatem zakres wskazań refundowanych w przypadku solifenacyny i tolterodiny zawiera również leczenie tzw. pęcherza nadreaktywnego, spowodowanego łagodnym rozrostem prostaty.

Aktualnie w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych żaden złożony produkt leczniczy zawierający w swoim składzie solifenacynę i tamsulosynę. Substancje te są refundowane jedynie w postaci osobnych produktów [5].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych

Solito[®] (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napelnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, opublikowane po 2015 roku.

Tabela 10. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (lipiec 2023).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska	Polskie Towarzystwo Urologiczne	2019 [29]	<p><u>Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów dorosłych z dolegliwościami dolnych dróg moczowych.</u></p> <p>Łagodny rozrost gruczołu krokowego stanowi jedną z głównych przyczyn LUTS. Leczenie klinicznych objawów BPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfa-1-adrenolityki: doksazosyna, tamsulozyna, sylodosyna; • inhibitory-5-alfa-reduktazy: finasteryd, dutasteryd. <p><u>Antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych (ARA)</u></p> <p>Poprawiają jakość mikcji zwiększając maksymalne tempo przepływu przez cewkę moczową o 15-30% oraz zmniejszają nasilenie LUTS mierzone przy pomocy IPSS (ang. <i>International Prostate Score System</i>) o 30-45%. Efekt ten osiągany jest poprzez blokadę receptorów alfa-1-adrenergicznych (głównie alfa-1-A) zlokalizowanych w obrębie włókien mięśni gładkich zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolicy ujścia wewnętrznego cewki moczowej co prowadzi do rozkurczu tych mięśni i spadku oporu tylnego odcinka cewki. Działanie ARA obserwowane jest już po kilku dniach. Nie wpływają one jednak na wielkość stercza statyczną komponentę przeszkody podpęcherzowej (ucisk cewki przez tkankę gruczołową stercza) oraz ryzyko progresji choroby (zatrzymanie moczu, konieczność interwencji chirurgicznej). Skuteczność kliniczna wszystkich leków z tej grupy jest podobna. Z uwagi jedna na wybiórczość powinowactwo do podtypów receptora alfa-1 różnią się pod względem rodzaju działań niepożądanych i ich nasilenia. Do leków o największej wybiórczości należą tamsulosyna i silodosyna.</p> <p><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI)</u></p> <p>Inhibitory 5-alfa-reduktazy swój efekt terapeutyczny wywierają poprzez wpływ na środowisko hormonalne stercza tj. zmniejszenie stężenia dwuhydrotestosteronu warunkującego aktywność metaboliczną komórek stercza i ich replikację. Prowadzi to do zmniejszenia wielkości gruczołu krokowego o 15–25%, zmniejszenia nasilenia LUTS oraz poprawy jakości mikcji poprzez wpływ na przeszkodę podpęcherzową. Z uwagi na mechanizm działania, efekty obserwowane są dopiero po upływie 6–12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia co wymusza konieczność leczenia długoterminowego i są największe w przypadku objętości stercza >30ml. W odróżnieniu od antagonistów receptora α_1 leki te wpływają korzystnie na ryzyko progresji choroby. Udowodniono jednocześnie, że leczenie skojarzone z zastosowaniem leków z obu tych grup przynosi większy efekt niż każdego z osobna.</p> <p><u>Do leków o udowodnionej skuteczności, powszechnie wykorzystywanych w leczeniu pacjentów (kobiet i mężczyzn) dotkniętych LUTS należą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory 5-α reduktazy (5-ARI), • antagoniści receptora adrenergicznego α_1 (α_1-adrenolityki, α-blokery); • antagoniści receptorów muskarynowych (leki cholinolityczne/antycholinergiczne); <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i>, PDE5I); • agonista receptora adrenergicznego β_3; <ul style="list-style-type: none"> • desmopresyna.

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>Rysunek 1. Wytyczne postępowania leczniczego w przypadku LUTS u mężczyzn [29].</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Europa	European Association of Urology (EAU) [78]	2023	<p>Postępowanie z nieneurogennymi objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn – leczenie farmakologiczne</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się do stosowania różnych klas leków stosowanych w leczeniu LUTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowanie α1-blokerów u mężczyzn z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna rekomendacja]; - zastosowanie 5-ARI u mężczyzn z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość gruczołu krokowego >40 ml) [silna rekomendacja]; <ul style="list-style-type: none"> - informowanie pacjentów o powolnym początku działania 5-ARI [silna rekomendacja]; - należy stosować antagonistów receptora muskarynowego u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy w fazie napełniania [silna rekomendacja]; <ul style="list-style-type: none"> - nie należy stosować leków antymuskarynowych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego u mężczyzn z objętością moczu zalegającego po mikcji >150 ml [słaba rekomendacja]; - należy stosować agonistów beta-3 należy u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy w fazie napełniania pęcherza [słaba rekomendacja]; - inhibitory fosfodiesterazy typu 5 stosuje się u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z zaburzeniami erekcji lub bez [silna rekomendacja]; <ul style="list-style-type: none"> - proponowanie heksanu ekstrahowanego z <i>S. repens</i> mężczyznom z LUTS, którzy chcą uniknąć potencjalnych zdarzeń niepożądanych, szczególnie związanych z funkcjami seksualnymi [słaba rekomendacja]; - należy poinformować pacjenta, że skuteczność może być niewielka [silna rekomendacja]; - proponowanie leczenia skojarzonego α1-blokerem i 5-ARI mężczyznom z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość gruczołu krokowego >40 ml) [silna rekomendacja]; - u pacjentów z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy zastosować leczenie skojarzone α1-adrenolitykiem z antagonistą receptora muskarynowego, jeśli złagodzenie objawów w fazie napełniania było niewystarczające pomimo stosowania monoterapii którymkolwiek z leków [silna rekomendacja]; <ul style="list-style-type: none"> - nie zaleca się leczenia skojarzonego mężczyznom z objętością moczu pozostająca po mikcji >150 ml [słaba rekomendacja]; - stosować leczenie skojarzone α1-blokerem z mirabegronem u pacjentów z przetrwałym LUTS z objawami w fazie napełniania po leczeniu α1-blokerem w monoterapii [słaba rekomendacja]. <p>Się rekomendacji oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną metodologią GRADE.</p>
Europa	European Association of Urology (EAU) [30]	2022	<p>Postępowanie z nieneurogennymi objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn – leczenie farmakologiczne</p> <p>Poniżej przedstawiono dowody naukowe i rekomendacje odnoszące się do stosowania różnych klas leków stosowanych w leczeniu LUTS</p> <p><u>Alfa-1-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, sylodosyna, tamsulozyna, terazosyna, naftopidyl):</u></p> <p>Dowody:</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<ul style="list-style-type: none"> • skutecznie zmniejszają objawy ze strony układu moczowego (oceniane z wykorzystaniem skali IPSS) i zwiększają Qmax w porównaniu z placebo [1a]; • alfuzosyna, terazosyna i doksazosyna wykazały statystycznie istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia problemów z układem naczyniowym w porównaniu z placebo [1a]; • podawanie alfuzosyny, doksazosyny, tamsulozyny lub terazosyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem IFIS (śródooperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki, ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i>) [1a]; • zaburzenia wytrysku są znacznie częstsze w przypadku alfa-1-blokerów niż w przypadku placebo, szczególnie przy zastosowaniu bardziej selektywnych alfa-1-blokerów takich jak tamsulozyna i silodosyna [1a]. Rekomendacja: • należy zaoferować alfa-1-blokery mężczyznom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna]. <p style="text-align: center;"><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy (dutasteryd, finasteryd):</u></p> <p style="text-align: center;">Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po dwóch do czterech latach leczenia 5-ARI u pacjentów z LUTS z powodu przerostu prostaty, notowano złagodzenie nasilenia objawów ocenianych w kwestionariuszu IPSS około 15-30%, zmniejszenie objętości prostaty o 18-28% i zwiększenie Qmax o 1,5-2,0 ml/s [1b]; • mogą zapobiegać progresji choroby w odniesieniu do ostrego zatrzymania moczu i konieczności operacji. Ze względu na powolne działanie 5-ARI nadają się tylko do długotrwałego leczenia [1a]; • najbardziej istotne działania niepożądane 5-ARI są związane z funkcjami seksualnymi i obejmują: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji i rzadziej zaburzenia wytrysku, takie jak wytrysk wsteczny, brak wytrysku lub zmniejszona objętość nasienia [1b]. Rekomendacje: • powinny być stosowane u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich LUTS i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (np. objętość prostaty >40 cm³) [silna]; <ul style="list-style-type: none"> • należy poinformować pacjentów o powolnym początku efektywnego działania leku [silna]. <p style="text-align: center;"><u>Antagoniści receptorów muskarynowych (daryfenacyna, fezoterodyna, oksybutynina, propiweryna, solifenacyna, tolterodyna, chlorek trospium):</u></p> <p style="text-align: center;">Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia lekami antymuskarynowymi może znacznie poprawić parcia naglące, UUI (nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem, ang. <i>Urgency Urinary Incontinence</i>) i zwiększoną częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia [2]; • monoterapia antymuskarynowa może wiązać się ze zwiększoną PVR (objętością moczu zalegającego po mikcji, ang. <i>Post-Voided Residual</i>) po leczeniu, ale ostra retencja jest rzadkim zdarzeniem u mężczyzn z wyjściową objętością PVR <150 ml [2]. Rekomendacje: • powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy upośledzenia gromadzenia moczu – silna; • nie należy stosować leków antymuskarynowych na pęcherz nadreaktywny u mężczyzn z objętością resztkową po mikcji >150 ml [słaba].

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p style="text-align: center;"><u>Agoniści beta-3 (mirabegron, vibegron):</u> Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> mirabegron poprawia LUTS, w tym częstomocz, parcie na mocz i nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem, [2]; <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którym przepisano mirabegron pozostawali na leczeniu dłużej niż ci, którym przepisano leki przeciwmuskarynowe [3]. <p style="text-align: center;">Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują głównie objawy upośledzenia gromadzenia moczu [słaba]. <p style="text-align: center;"><u>Inhibitory fosfodiesterazy-5 (tadalafil):</u> Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> PDE5Is znacząco poprawiają wynik IPSS i IIEF (międzynarodowy indeks funkcji erekcji, ang. <i>International Index of Erectile Function</i>), ale nie Qmax [1a]. <p style="text-align: center;">Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> powinny być stosowane u mężczyzn z LUTS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występują lub nie występują zaburzenia erekcji [silna]. <p style="text-align: center;"><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + inhibitory 5-alfa-reduktazy):</u> - finasteryd + alfuzosyna / terazosyna / doksazosyna / terazosyna; - dutasteryd + tamsulozyna.</p> <p>Względy praktyczne: terapię skojarzoną należy stosować tylko wtedy, gdy planowane jest leczenie długoterminowe (ponad dwanaście miesięcy), o czym należy poinformować pacjentów. U mężczyzn z umiarkowanymi LUTS można rozważyć odstawienie alfa-1-blokerów po sześciu miesiącach.</p> <p style="text-align: center;">Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane długoterminowe (cztery lata) z badań MTOPS i CombAT wykazały, że leczenie skojarzone jest lepsze niż monoterapia w przypadku oceny wpływu na łagodzenie objawów LUTS i Qmax oraz lepsze niż sam alfa-1-bloker w odniesieniu do redukcji ryzyka AUR lub konieczności operacji [1b]; badanie MTOPS wykazało, że ryzyko odległej progresji klinicznej (głównie ze względu na pogorszenie objawów mierzone z wykorzystaniem kwestionariusza IPSS) było zmniejszone o 66% w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z placebo i w większym stopniu niż w przypadku monoterapii finasterydem lub doksazosyną [1b]; badanie CombAT wykazało, że po czterech latach terapia skojarzona zmniejszyła względne ryzyko wystąpienia AUR o 68%, operacji związanej z BPH o 71% i pogorszenia objawów o 41% w porównaniu z tamsulozyną [1b]; <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane obu klas leków są obserwowane w przypadku leczenia skojarzonego [1b]. <p style="text-align: center;">Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy zaoferować terapię skojarzoną alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy mężczyznom z umiarkowanym do ciężkiego LUTS i zwiększonym ryzykiem progresji choroby (m.in.: zwiększona objętość prostaty >40 ml, wyższe stężenie PSA, zaawansowany wiek, wyższa PVR, niższa Qmax) [silna]. <p style="text-align: center;">Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + antagoniści receptorów muskarynowych): - tamsulozyna + solifenacyna.</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p style="text-align: center;">Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona jest skuteczna w poprawie zaburzeń jakości życia związanych z LUTS [2]; • terapia skojarzona jest skuteczniejsza w zmniejszaniu parcia naglącego, nietrzymania moczu z pojawiającym się parciem, częstości oddawania moczu, nokturii lub łagodzenia objawów choroby w kwestionariuszy IPSS w porównaniu z alfa-1-blokerami lub samym placebo [2]; • działania niepożądane obu klas leków obserwuje się w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem alfa-1-blokerów i leków antymuskarynowych [1]; • istnieje małe ryzyko wystąpienia AUR po zastosowaniu alfa-1-blokerów i leków antymuskarynowych u mężczyzn, których wiadomo, że objętość moczu zalegającego po mikcji (PVR) wynosi <150 ml [2]. <p style="text-align: center;">Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [silna]; • nie należy przepisywać leczenia skojarzonego mężczyznom z objętością resztkową po mikcji >150 ml [słaba]. <p style="text-align: center;"><u>Terapia skojarzona (alfa-1-blokery + agonści beta-3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tamsulozyna + mirabegron. <p style="text-align: center;">Dowody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z alfa-1-adrenolitykami i mirabegronem powoduje nieznaczne zmniejszenie liczby mikcji i epizodów parć na dobę w porównaniu z samymi alfa-1-blokerami [1b]; <p>działania niepożądane obu klas leków obserwuje się w przypadku leczenia skojarzonego z użyciem alfa-1-adrenolityków i mirabegronu [1b].</p> <p style="text-align: center;">Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosować leczenie skojarzone alfa-1-blokerem z mirabegronem u pacjentów z przetrwałym LUTS po leczeniu alfa-1-blokerem w monoterapii [słaba]. <p>Wszystkich pacjentów należy poinformować o zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym, aby wybrać najbardziej odpowiednie leczenie dla każdego indywidualnego pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu metody Oxford Centre for Evidence-Based Medicine:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1a: przegląd systematyczny badań z randomizacją; 1b: randomizowane badanie kliniczne (RCT); 2a: przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b: indywidualne badanie kohortowe; 3a: przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 3b: indywidualne badanie kliniczno-kontrolne; 4: serie przypadków (z porównaniem lub bez) 5: opinia ekspercka. <p style="text-align: center;"><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p>Silne zalecenia oznaczają, że większość poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie, a lekarze mogliby odpowiednio ustrukturyzować swoje interakcje z pacjentami</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			Słabe zalecenia oznaczają, że wybory pacjentów będą się różnić w zależności od ich wartości i preferencji, a klinicyści muszą zapewnić, że opieka nad pacjentami będzie zgodna z ich wartościami i preferencjami
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [31]	2010, aktualizacja 2015	<p>Leczenie farmakologiczne – tylko dla pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, u których inne, konserwatywne sposoby postępowania nie przyniosły rezultatów lub nie są właściwe:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna) u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS; (2) leki antycholinergiczne u pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza; (3) inhibitory 5-alfa-reduktazy u pacjentów z LUTS, z powiększonym gruczołem krokowym powyżej 30 g lub podwyższonym poziomem PSA powyżej 1,4 µg/ml, z dużym ryzykiem progresji (np. starsze osoby); (4) terapia skojarzona alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy u pacjentów z uciążliwym umiarkowanym do ciężkich LUTS i gruczołem krokowym powiększonym do 30 g lub PSA powyżej 1,4 µg/ml; (5) terapia skojarzona alfa-blokerem i lekiem antycholinergicznym u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem; (6) diuretyk stosowany późnym popołudniem u pacjentów z wielomoczem nocnym; (7) doustna desmopresyna u pacjentów z wielomoczem nocnym jeżeli inne leczenie jest nieskuteczne lub przeciwwskazane; (8) inhibitory 5-fosfodiesterazy nie są wskazane, chyba że w ramach badań klinicznych.
Stany Zjednoczone	American Urological Association (AUA) [31]	2021	<p><u>Leczenie objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego</u></p> <p>Poniżej przedstawiono dowody naukowe i rekomendacje odnoszące się do stosowania różnych klas leków stosowanych w leczeniu LUTS</p> <p style="text-align: center;"><u>Alfa-1-blokery</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jest jeden z następujących alfa-blokerów jako opcja leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS/BPH: alfuzosyna, doksazosyna, silodosyna, tamsulozyna lub terazosyna (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A); • podczas przepisywania alfa-blokera celem leczenia LUTS/BPH, wybór powinien uwzględniać wiek pacjenta, choroby współistniejące oraz brać pod uwagę różne objawy niepożądane (np. dysfunkcja wytrysku, zmiany ciśnienia krwi) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa A). <p style="text-align: center;"><u>Inhibitory 5-alfa-reduktazy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu złagodzenia objawów, monoterapia 5-ARI (dutasteryd, finasteryd) powinna być stosowana jako opcja leczenia u pacjentów z LUTS/BPH z przerostem gruczołu krokowego (objętość >30 cm³), stężeniem antygenu PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnym powiększeniem prostaty w badaniu palpacyjnym (DRE) (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B); • 5-ARI w monoterapii lub w połączeniu z alfa-blokerami są zalecane jako opcja leczenia w celu zapobiegania progresji LUTS/BPH i/lub zmniejszenia ryzyka zatrzymania moczu i konieczności przyszłej operacji związanej z prostatą (rekomendacja silna; siła dowodów: klasa A); <ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem leczenia 5-ARI lekarze powinni poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi, pewnych rzadkich fizycznych działań niepożądanych i niskim ryzyku wystąpienia raka prostaty (rekomendacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C);

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<ul style="list-style-type: none"> można rozważyć 5-ARI jako opcję terapeutyczną w celu zmniejszenia krwawienia śródoperacyjnego oraz konieczności transfuzji krwi w okresie około- lub pooperacyjnym po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) lub innej interwencji chirurgicznej w przypadku BPH (opinia eksperta). <p style="text-align: center;"><u>Inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE5):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z LUTS/BPH, niezależnie od współistniejących zaburzeń erekcji, należy rozważyć zastosowanie 5 mg tadalafilu na dobę jako opcję leczenia (rekomenacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B). <p style="text-align: center;"><u>Terapie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> połączenie 5-ARI z alfa-blokerem powinno być oferowane jako opcja terapeutyczna tylko pacjentom z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego, ocenianym na podstawie objętości gruczołu krokowego >30 cm³ w badaniu obrazowym, PSA >1,5 ng/dl lub wyczuwalnego palpacyjnie przerostu prostaty badaniu przez odbytnicę (rekomenacja silna; siła dowodów: klasa A); leki antycholinergiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-blokerem, mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomenacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); beta-3-agoniści w połączeniu z alfa-blokerem mogą być oferowane jako opcja leczenia pacjentom z LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (rekomenacja warunkowa; siła dowodów: klasa C); klinicyści nie powinni oferować połączenia niskich dawek tadalafilu w wysokości 5 mg dziennie z alfa-blokerami w leczeniu LUTS/BPH, ponieważ nie dają żadnych dodatkowych korzyści w łagodzeniu objawów w porównaniu z którymkolwiek z tych leków w monoterapii (rekomenacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C). <p style="text-align: center;"><u>Ostre zatrzymanie moczu (AUR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lekarze powinni przepisać doustny lek blokujący receptory alfa przed próbą mikcji w celu leczenia pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu związaną z BPH (rekomenacja umiarkowana; siła dowodów: klasa B); pacjenci od niedawna leczeni z powodu AUR alfa-1-blokerami powinni ukończyć co najmniej trzydniową terapię medyczną przed przystąpieniem do próby usunięcia cewnika (opinia eksperta); lekarze powinni poinformować pacjentów, którzy pomyślnie przeszli próbę usunięcia cewnika z powodu ostrego zatrzymania moczu z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, że nadal są w grupie zwiększonego ryzyka nawracającego zatrzymania moczu (rekomenacja umiarkowana; siła dowodów: klasa C). <p style="text-align: center;"><u>Krwiomocz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po wykluczeniu innych przyczyn krwiomoczu, 5-ARI mogą stanowić odpowiednią i skuteczną alternatywę leczenia u mężczyzn z krwiomoczem opornym na leczenie, prawdopodobnie spowodowanym krwawieniem <ul style="list-style-type: none"> z gruczołu krokowego (opinia eksperta). <p style="text-align: center;"><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A (wysoki) – dla badań poprawnie przeprowadzonych i randomizowanych badań klinicznych lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych ze spójnymi wynikami, B (umiarkowany) - dla badań randomizowanych z pewnymi ograniczeniami proceduralnymi lub pod względem możliwości uogólnienia wniosków lub dla badań obserwacyjnych umiarkowanej jakości ze spójnymi wynikami; C (niski) – dla badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami/ograniczoną możliwością uogólnienia</p>

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>wniosków/bardzo małą liczebnością próby lub dla badań obserwacyjnych, które są niespójne, mają małą liczebność próby/mają inne ograniczenia, które potencjalnie utrudniają interpretację danych lub zaburzają dane)</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Rekomendacja silna – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są znaczne.</p> <p>Rekomendacja umiarkowana – działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko) lub nie powinno być podejmowane (ryzyko przewyższa korzyści), ponieważ korzyści netto lub szkody netto są umiarkowane.</p> <p>Rekomendacja warunkowa - dowody wskazują, że nie ma widocznych korzyści lub szkód netto lub gdy bilans pomiędzy korzyściami a ryzykiem jest niejasny.</p>
Kanada	Canadian Urological Association (CUA) [32]	2022	<p><u>Leczenia farmakologiczne LUTS w przebiegu łagodnego rozrostu prostaty</u></p> <p><u>Alfa-blokery</u></p> <p>Alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna i silodosyna to odpowiednie opcje leczenia LUTS wtórnego do BPH. Alfa-blokery są rekomendowane jako doskonała opcja terapeutyczna pierwszej linii dla mężczyzn z dolegliwościami objawowymi z powodu łagodnego rozrostu prostaty, którzy chcą się leczyć (zalecenie silne, poziom dowodów A).</p> <p><u>5-ARI</u></p> <p>5-ARI (dutasteryd i finasteryd) są zalecane jako właściwe i skuteczne w leczeniu pacjentów z LUTS związanym z widocznym powiększeniem gruczołu krokowego (silne zalecenie, poziom dowodów A).</p> <p><u>Terapia złożona (alfa-bloker i 5-ARI)</u></p> <p>Połączenie blokera receptora alfa-adrenergicznego i 5-ARI jest odpowiednią i skuteczną strategią leczenia pacjentów z objawowym LUTS związanym z powiększeniem gruczołu krokowego (> 30 cm³) (silne zalecenie, poziom dowodów B)</p> <p>Sugeruje się, aby pacjenci z powodzeniem leczeni terapią skojarzoną mieli możliwość odstawienia alfa-blokera. W przypadku nawrotu objawów należy wznowić podawanie alfa-blokera (zalecenie warunkowe, poziom dowodów B)</p> <p><u>Leki przeciwmuskarynowe i agoniści beta-3</u></p> <p>Objawy takie jak parcie na mocz, częstomocz, nokturia są uciążliwą składową zespołu LUTS związanego z łagodnym rozrostem prostaty. Leki przeciwmuskarynowe (leki antycholinergiczne) i agoniści beta-3 pozwoliły uzyskać poprawę w LUTS u mężczyzn (z BPH i bez BPH), w tym zmniejszenie częstości występowania epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego i parcia.</p> <p>Sugerujemy, że leki antymuskarynowe lub agoniści beta-3 mogą być użytecznymi opcjami leczenia głównie objawów upośledzenia gromadzenia moczu i BPH, z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znaczną przeszkodą podęcherzową i/lub podwyższonym PVR (zalecenie warunkowe, poziom dowodów C).</p> <p><u>Leki przeciwmuskarynowe lub agoniści beta-3 w połączeniu z alfa-blokerami</u></p> <p>Mieszane LUTS (objawy zalegania i oddawania moczu) można bezpiecznie leczyć za pomocą alfa-blokerów w połączeniu z lekami antymuskarynowymi lub beta-3-agonistami. W badaniach klinicznych oceniano następujące kombinacje leków: tamsulosyna 0,4 mg plus solifenacyna 5 mg, tamsulosyna plus tolterodyna ER (o przedłużonym uwalnianiu) 4 mg i tamsulosyna 0,4 mg plus mirabegron 50 mg. Dowody naukowe wskazują, że terapie skojarzone zapewniają znaczną poprawę objawów zalegania moczu</p>

Solito[®] (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>bez klinicznych lub statystycznych dowodów zmniejszenia maksymalnego natężenia przepływu w uroflowmetrii (Q_{max}) lub zwiększonego ryzyka zatrzymania moczu.</p> <p>Połączenie alfa-blokerów z lekami antymuskarynowymi lub agonistami beta-3 może być użyteczne w leczeniu LUTS/BPH u mężczyzn z mikcją i objawami zalegania i nieskuteczności monoterapii alfa-blokerami (zalecenie warunkowe, poziom dowodów B).</p> <p><u>Inhibitory fosfodiesterazy</u> Zaleca się stosowanie długo działających PDE5I w monoterapii u mężczyzn z LUTS/BPH, szczególnie u mężczyzn z LUTS i zaburzeniami erekcji (silne zalecenie; poziom dowodów B).</p> <p><u>Desmopresyna</u> Rekomendujemy desmopresynę jako opcję terapeutyczną u mężczyzn z LUTS/BPH z nokturią w wyniku nocnego wielomoczku (zalecenie warunkowe, poziom dowodów B).</p> <p><u>Fitoterapia – niezalecana.</u></p> <p>W referencji nie przedstawiono definicji siły zaleceń i poziomu dowodów.</p>

5-ARI - inhibitory 5-alfa reduktazy; ARA – antagoniści receptorów alfa-1-adrenergicznych; AUR – ostre zatrzymanie moczu; BPH – łagodny rozrost gruczołu krokowego; DRE – badanie prostaty palcem przez odbyt; IFIS – śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy; IPSS - International Prostate Score System; LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych; Q_{max} - zmiana wartości szczytowego natężenia przepływu moczu; QoL – jakość życia; PSA – swoisty antygen prostaty; PVR – objętość moczu zalegającego po mikcji; TURP – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego; UUI – nietrzymanie moczu z pojawiającym się parciem.

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej zalecanymi grupami leków do stosowania w przypadku objawów łagodnego rozrostu prostaty, czy objawów LUTS są: blokery receptorów alfa 1 (alfa-blokery), inhibitory 5-alfa-reduktazy, leki antymuskarynowe i agoniści beta-1, inhibitory fosfodiesterazy, desmopresyna [30], [29], [31], [32], [78]. **Objętość gruczołu krokowego, poziom swoistego antygeny sterczowego (PSA) a także objawy w fazie napełnienia i opróżniania pęcherza moczowego powinny być uwzględniane przy wyborze konkretnej farmakoterapii.**

Jeżeli gruczoł krokowy nie jest powiększony w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym i poziom PSA jest < 1,5 µg/l i występują objawy LUTS, pierwszym wyborem jest zazwyczaj alfa 1-bloker (tamsulosyna, alfuzosyna, doksazosyna) [30], [29], [32], [31]. W przypadku powiększonego gruczołu krokowego (>30 lub 40 cm³ w zależności od wytycznych) zalecane jest zastosowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) [30], [29], [31], [32], [31], [78]. Leki antymuskarynowe (w tym solifenacyna) zaleca się w przypadku objawów upośledzenia gromadzenia moczu (tj. fazy napełniania) takich jak: parcia naglące, nietrzymanie moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu [30], [29], [32]. Z kolei inhibitory fosfodiesterazy zalecane są w przypadku występowania LUTS i zaburzeń erekcji [30], [31], [78]. Terapia skojarzona alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomendowana jest mężczyznom z umiarkowanym do ciężkiego LUTS, z powiększeniem gruczołu krokowego i zwiększonym ryzykiem progresji choroby [30], [32], [31], [78].

Terapia skojarzona alfa-1-blokerem + antagonistą receptorów muskarynowych (np. tamsulozyna + solifenacyna) jest zalecana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami upośledzenia gromadzenia moczu (np. parcie na mocz, częstomocz, nokturia), jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [30], [32] tj. jeśli złagodzenie objawów w fazie napełniania było niewystarczające pomimo stosowania monoterapii którymkolwiek z leków [78].

2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO, LECZONYCH FARMAKOLOGICZNIE

Aktualnie pacjenci z rozpatrywanym wskazaniem, tj. z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym wzrostem rozrostu gruczołu krokowego, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii i **wymagający stosowania terapii skojarzonej dwoma lekami, nie mają refundowanego dostępu do produktów złożonych, zawierających dwie substancje czynne.**

Stopień przestrzegania zaleceń odnośnie prawidłowego stosowania farmakoterapii przez pacjentów (ang. *compliance, adherence*) może mieć istotny wpływ na efekty terapii. **Jeśli pacjent nie przyjmuje**

regularnie leków i nie stosuje się do zaleceń, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty [61], [62].

Według raportów amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) około 60% pacjentów nie pamięta nazw przyjmowanych leków, 30-50% chorych nie przestrzega ściśle zaleceń lekarskich [62]. Pomimo poprawy objawów LUTS/łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, badania wskazują na niską wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*; tj. czas od rozpoczęcia do przerwania terapii) i niski stopień przestrzegania zaleceń (ang. *adherence*, tj. stopień, w jakim pacjent stosuje zalecaną dawkę w odpowiednim schemacie podawania) przez pacjentów. Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii z udziałem 8694 mężczyzn w wieku ≥ 45 lat z LUTS/BPH wykazało, że 38,5% i 53,0% mężczyzn przerwało odpowiednio leczenie alfa-blokerem i lekiem antymuskarynowym, w czasie średnio 2,1 roku leczenia. Z kolei w retrospektywnym badaniu koreańskim, w populacji 670 mężczyzn z LUTS/BPH raportowano, że około dwie trzecie mężczyzn zaprzestało stosowania α -blokera, 5-ARI lub obu leków stosowanych w skojarzeniu w ciągu 1 roku od rozpoczęcia leczenia [64]. Na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych wpływa wiele czynników, w tym między innymi **złożoność terapii czy częstość przyjmowania leków**. Należy zaznaczyć, że **wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych tabletek w ciągu doby może obniżyć się stopień przestrzegania zaleceń terapii**, szczególnie w przypadku osób starszych [61], [62], [63]. Połączenie dwóch leków w jednej tabletkie (tj. w postaci produktu złożonego) upraszcza schemat dawkowania i sprzyja stosowaniu się chorego do zaleceń, co może wpłynąć na poprawę wyników leczenia.

Jak dotychczas rola produktów złożonych została doceniona w kardiologii, co przełożyło się na refundację w Polsce licznych produktów złożonych stosowanych np. w leczeniu nadciśnienia tętniczego (np. Valsartanum + Hydrochlorothiazidum; Perindopriili tosilas + Amlodipinum). **W przypadku schorzeń urologicznych, pomimo uzyskania pozytywnych ocen i rekomendacji [3], [8], jak dotychczas nie zostały zrefundowane żadne produkty złożone, co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę pacjentów.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie złożonego produktu leczniczego Solitombo® (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) zawierającego:

- 6 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 4,5 mg solifenacyny;
- 0,4 mg tamsulosyny chlorowodorku, co odpowiada 0,37 mg tamsulosyny [6].

Lek jest zarejestrowany do leczenia 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. Należy zaznaczyć, że **wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Solitombo® w pełni odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu [6].**

Dawkowanie wnioskowanej interwencji to jedna tabletki, przyjmowana raz na dobę, doustnie, niezależnie od posiłków.

Wchodzące w skład wnioskowanej interwencji substancje czynne – solifenacyna i tamsulosyna, są lekami o różnych mechanizmach działania, **a ich działanie jest komplementarne w leczeniu objawów ze strony LUTS w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.** Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonist receptoru muskarynowego, który nie wykazuje powinowactwa do różnych innych receptorów, enzymów i kanałów jonowych. Solifenacyna ma największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M3, a w dalszej kolejności do receptorów M1 i M2. Wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia pęcherza, będących skutkiem aktywacji receptorów M3 w pęcherzu moczowym przez acetylocholiny pozaneuronalną. Acetylocholina pozaneuronalna (uwalniana przez komórki inne niż neurony) wzmacnia funkcję sensoryczną nabłonka pęcherza moczowego, co powoduje parcie na pęcherz i zwiększa częstotliwość oddawania moczu.

Tamsulosyna jest z kolei antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu α_1 . Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu α_1 , szczególnie z podtypu α_{1A} i α_{1D} i wykazuje silne działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych. Wpływa korzystnie na objawy związane z fazą opróżniania pęcherza (zwiększa maksymalny przepływ cewkowy), usuwając ucisk poprzez rozluźnienie mięśni gładkich gruczołu krokowego, szyi pęcherza moczowego i cewki moczowej. Tamsulosyna wpływa również korzystnie na objawy związane z fazą napełnienia pęcherza [6].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji

Skuteczność złożonego produktu leczniczego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (6 mg + 0,4 mg) wykazano w kluczowym badaniu fazy III o akronimie NEPTUNE, przeprowadzonym w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych, związanymi z fazą opróżniania (niedrożność) oraz z fazą napełnienia pęcherza (podrażnienia), o nasileniu nie mniejszym niż > 8 mikcji/dobę i >2 epizody gwałtownego parcia na pęcherz/dobę, spowodowanymi łagodnym rozrostem gruczołu krokowego [6], [54].

Wykazano, że stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę i tamsulosynę (6 mg + 0,4 mg) wiąże się z istotną statystycznie poprawą wyników w stosunku do wartości wyjściowych i w porównaniu do grupy placebo w zakresie:

- sumy punktów według kwestionariuszy *International Prostate Symptom Score* (IPSS) i *Total Urgency and Frequency Score* (TUFS);
- redukcji gwałtownego parcia na mocz, częstotliwości mikcji, poprawy średniej objętości mikcji, nokturii, podsumy IPSS dotyczącej fazy opróżniania pęcherza, podsumy IPSS dotyczącej fazy napełnienia pęcherza;
- jakości życia ocenianej w kwestionariuszu IPSS;
- redukcją uciążliwości i poprawą oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia według kwestionariusza dotyczącego nadreaktywności pęcherza;

przy jednoczesnej znaczącej poprawie jakości życia.

Ponadto, skojarzenie solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, zgodnie z oczekiwaniami, było co najmniej tak samo skuteczne w porównaniu z tamsulosyną stosowaną w monoterapii pod względem całkowitego wyniku w skali IPSS oraz istotnie statystycznie lepsze w zakresie ogólnego wyniku w kwestionariuszu TUFS [6], [54].

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Solitombo® (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.1).

Podsumowując, zastosowanie solifenacyny z tamsulosyną pozwala na istotną redukcję uciążliwych objawów w fazie napełniania pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, w przebiegu łagodnego rozrostu prostaty. Zarówno solifenacyna jak i tamsulosyna są refundowane w Polsce jedynie w postaci produktów jednoskładnikowych. Dostępność dwóch leków w jednym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy *compliance* i przekładać się na lepsze wyniki leczenia [53], na co wskazuje również Prezes AOTMiT w przypadku innych produktów złożonych, stosowanych w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty [52].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Solitombo® (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek, 6 mg + 0,4 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), stosowanej 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, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych) oraz
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych złożonych produktów leczniczych w podobnym wskazaniu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej 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.

W skład produktu leczniczego Solitombo® wchodzi dwie substancje czynne: solifenacyny bursztynian (6 mg) i tamsulosyny chlorowodorek (0,4 mg).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 lipca 2023 [5], aktualnie (lipiec 2023) na rynku leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące substancje czynne:

- dutasteryd i finasteryd [grupa limitowa: 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy];
- tamsulosyna, alfuzosyna, terazosyna, silodosyna i doksazosyna w dawce 0,4 mg [grupa limitowa: 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne];
- dutasteryd + tamsulosyna w postaci produktu złożonego [grupa limitowa: 76.1, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokery receptora alfa-adrenergicznego w skojarzeniu z inhibitorami 5-alfa reduktazy];
- a także solifenacyna i tolterodyna [grupa limitowa: 75.2, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna], finansowane we wskazaniu obejmującym zespół pęcherza nadreaktywnego (którego jedną z przyczyn może być łagodny rozrost prostaty [16], [20], por. rozdz. 2.5.2).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, produkt leczniczy Solitombo® zalecany jest do stosowania 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. **Stosowanie solifenacyny lub tamsulosyny w monoterapii wykluczono zatem 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 [8].

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

Terapia skojarzona alfa-1-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy rekomendowana jest w przypadku mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego LUTS, powiększeniem gruczołu krokowego (>30 lub 40 cm³ w

zależności od wytycznych) i zwiększonym ryzykiem progresji choroby [30], [32], [31], [78]. Ze względu na powolne działanie, inhibitory 5-alfa-reduktazy nadają się tylko do długotrwałego leczenia [30]; a widoczne efekty obniżenia objętości prostaty mogą być obserwowane dopiero po kilku miesiącach terapii [58].

Z kolei terapia skojarzona alfa-1-blokerem + antagonistą receptorów muskarynowych (np. tamsulosyna + solifenacyna) jest zalecana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami objawów upośledzenia gromadzenia moczu (parcie na mocz, częstomocz, nokturia), jeżeli inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości [30], [32], [78]. Wynika to z faktu, że antagoniści receptorów muskarynowych (np. solifenacyna) wykazują korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia i opróżniania pęcherza [6]: zmniejszają liczbę epizodów oddawania moczu, liczbę parć nagłych i częstości oddawania moczu [16].

Biorąc pod uwagę powyższe, z grona komparatorów dla złożonego produktu leczniczego Solitombo® wykluczono schematy zawierające inhibitory alfa-5 reduktazy (5-ARI) z uwagi na inny mechanizm działania od antagonistów receptorów muskarynowych, ponieważ zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leki te są stosowane w innej niż wnioskowana subpopulacji pacjentów z objawami łagodnego rozrostu prostaty.

[REDACTED]

[REDACTED]

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obydwa założenia mają ograniczenia, ale drugie wydaje się trochę bardziej prawdopodobne.

Produkt leczniczy Solitombo® będzie stosowany w praktyce klinicznej jako zamiennik w miejsce aktualnie stosowanej politerapii tj. stosowania solifenacyny i tamsulosyny w postaci osobnych produktów leczniczych. W uwagi na fakt , że w Polsce solifenacyna jest dostępna i refundowana jedynie w postaci produktów o mocy 5 mg i 10 mg założono, że wnioskowany produkt złożony Solitombo® (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek, 6 mg + 0,4 mg [6]) będzie zastępował politerapię obydwoma lekami stosowanymi w możliwie najbardziej zbliżonej dawce, tj. solifenacynę w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg.

Takie podejście, **polegające na porównaniu produktu złożonego dwuskładnikowego z jego składowymi stosowanymi w postaci dwóch oddzielnych preparatów zostało uznane za najwłaściwszy komparator przez Prezesa AOTMiT i/lub analityków AOTMiT w analizach weryfikacyjnych dla innych złożonych produktów leczniczych:**

- Duodart[®], zawierającego dutasteryd i tamsulosynę, we wskazaniu obejmującym leczenie łagodnego rozrostu prostaty [8]; Prezes AOTMiT zwrócił uwagę, że terapią, która zostanie zastąpiona przez lek złożony z dutasterydu i tamsulosyny w jednej tabletkie będzie najprawdopodobniej terapia skojarzona składająca się z dowolnego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy oraz leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych [52];
- Findarts Duo[®], zawierającego dutasteryd i tamsulosynę, we wskazaniu obejmującym leczenie łagodnego rozrostu prostaty [3];
- Atozet[®], zawierającego atorwastatynę i ezety nib, w leczeniu hipercholesterolemii [50];
- Valtricom[®], zawierającego amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd, we wskazaniu obejmującym leczenie nadciśnienia tętniczego [51].

Z grona komparatorów dla Solitombo[®] wykluczono ponadto inne złożone produkty lecznicze zawierające solifenacynę i tamsulosynę, tj. Ralosin Duo[®] oraz Tamsunorm Combi[®] [65], ponieważ **nie są one aktualnie refundowane w Polsce** jak również nie są poddawane ocenie przez AOTMiT, zatem nie należy spodziewać się aby w niedalekiej przyszłości uzyskały refundację. Z uwagi na fakt, że są dopuszczone do obrotu w Polsce niedawno (w 2022 roku) [65], to ich udział w runku leków jest najprawdopodobniej jeszcze minimalny.

Podsumowując, jedynym odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną) do porównania z preparatem Solitombo[®] będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu solifenacyny (5 mg) i tamsulosyny (0,4 mg) w politerapii (w postaci oddzielnych preparatów).

Zachowana zostanie zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest zapobieganie:

- postępowi objawów ze strony dolnych dróg moczowych – częstego oddawania moczu, nagłego parcia na mocz i oddawania moczu w nocy, słabego i przerywanego strumienia moczu;
- wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i innych powikłań;

- konieczności leczenia chirurgicznego;
- oraz minimalizowanie dolegliwości choroby i poprawa jakości życia [9], [10].

W związku z tym, że rozpatrywaną populację pacjentów stanowią mężczyźni z umiarkowanymi i ciężkimi objawami w fazie napełnienia pęcherza (parciem nagłym, częstomoczem) i w fazie opróżniania pęcherza, związanymi z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej można uznać:

- zmianę nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzoną w skali IPSS lub AUA-SI;
- zmianę Całkowitego Wyniku Parcia Nagłego i Częstotliwości (TUFS);
- zmianę objętości gruczołu krokowego (PV);
- zmianę maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}), ocena średniej szybkości przepływu moczu (Q_{ave});
- 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);
- zmiana częstości parcia nagłego i nietrzymania moczu;
- zmiana liczby zużytych wkładek chłonnych (wkładek pochłaniających moczu);
- 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).

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *Health Related Quality of Life*; HRQoL): jakość życia (ang. *Quality of Life*; QoL).

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa uwzględniane punkty końcowe obejmują ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych;
- wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Ponadto biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja to produkt złożony, dwuskładnikowy, a komparator stanowi politerapia tj. stosowanie obu jego składników w postaci osobnych produktów, to dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena:

- ang. *adherence* – czyli stopnia, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowanego leczenia, przestrzegania diety czy modyfikacji stylu życia; pojęcie określa stopień współpracy pacjenta z lekarzem („przestrzeganie zaleceń”);
- ang. *compliance* - obrazującego 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* – obrazującego postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, zwłaszcza dotyczącymi przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej („wytrwałość w leczeniu”) [66], [67].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Podobne podejście zastosowano w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla innych leków złożonych, w leczeniu objawów związanych z rozrostem gruczołu krokowego, w tym objawach LUTS [3], [8].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. produktu złożonego, zawierającego w swoim składzie solifenacynę i tamsulosynę oraz komparatorów, tj. ww. leków stosowanych w postaci osobnych produktów, w leczeniu pacjentów 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.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: solifenacyna+tamsulosyna) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2023 roku).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna 6 mg +tamsulosyna 0.4 mg)	Brak opinii [4]	Brak opinii [4]	Brak opinii [4]
Komparator (solifenacyna 5 mg w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną 0.4 mg)	Brak opinii [4]	Brak opinii [4]	Brak opinii [4]

Jak dotychczas AOTMiT nie oceniała zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie solifenacyny i tamsulosyny, jak również politerapii złożonej z ww. leków stosowanych postaci osobnych preparatów, w rozpatrywanym bądź pokrewnym wskazaniu.

Jedynie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się zastosowania produktów złożonych zawierających tamsulosynę i dutasteryd (Dudart®, Findarts Duo®), które nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej interwencji [3], [8].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (terapia złożona lekiem zawierającym solifenacynę i tamsulosynę) oraz komparatora (politerapia solifenacyną i tamsulosyną), stosowanych 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. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych.

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [47]	-
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji odnośnie stosowania solifenacyny w terapii skojarzonej z tamsulosyną [47] Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej [48]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [69] Agencja rozpoczęła ocenę zasadności finansowania produktu leczniczego Vesiflow® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ale finalna rekomendacja nie została opublikowana, z uwagi na dobrowolne wycofanie wniosku przez producenta.	2015
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji [68] Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna + tamsulosyna)	Brak rekomendacji [70].	-
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Pozytywna rekomendacja [72] (po złożeniu skróconego wniosku) Bursztynian solifenacyny plus chlorowodorek tamsulosyny 6 mg/0,4 mg u postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (Vesomni®) jest dopuszczony do użytku w NHS Scotland. Wskazanie objęte przeglądem: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów w fazie napełniania pęcherza (parcie na mocz, zwiększona częstość mikcji) i objawów związanych z mikcją, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego hiperplazja u mężczyzn, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie monoterapią. U pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny, Vesomni® umożliwia podanie jednej tabletki przy niższych kosztach w porównaniu z poszczególnymi składnikami podawanymi oddzielnie *	Marzec 2014

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji [71] Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [73] Produkt leczniczy Vesomni® (solifenacyna+tamsulosyna) został zwolniony z oceny przez AWMSG, ponieważ spełnia kryterium nr 5 (tj. jest produktem złożonym, w skład którego wchodzi leki zarejestrowane przed 1 października 2010 r., nawet jeśli poszczególne składniki nie zostały wcześniej ocenione przez NICE lub AWMSG)* (rozpatrywana populacja: umiarkowane i ciężkie objawy w fazie napełnienia pęcherza (parcie naglące, częstomocz) i w fazie opróżnienia pęcherza, związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii)	-
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji [63]	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [75].	-
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji [75]. Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej	
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [76].	-
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)	Brak rekomendacji [65] Zidentyfikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej	
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Analizowana interwencja (lek złożony solifenacyna +tamsulosyna)	Brak rekomendacji [77].	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator (solifenacyna w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną)		

*produkt leczniczy Vesomni[®] zawiera ten sam skład (tj. te same substancje czynne w tych samych dawkach) co wnioskowana interwencja tj. produkt leczniczy Solitombo[®].

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dla finansowania leku złożonego, zawierającego solifenacynę oraz tamsulosynę w analizowanym wskazaniu, przez szkocką agencję SMC [72], w ramach której podkreślono, że u pacjentów, u których wskazane jest **jednoczesne stosowanie bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny, produkt złożony Vesomni[®] umożliwia podanie jednej tabletki przy niższym koszcie w porównaniu z poszczególnymi składnikami podawanymi oddzielnie**. Pozostałe agencje HTA nie przeprowadzały dotychczas oceny wnioskowanej interwencji.

W przypadku komparatora – solifenacyny stosowanej w leczeniu skojarzonym z tamsulosyną nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących jego finansowania ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (rekomendacje opublikowane na stronach niektórych agencji HTA dotyczyły zastosowania solifenacyny w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, bez informacji odnośnie stosowania w ramach terapii skojarzonej).

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (luty 2023).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (luty 2023).
- [3] 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 (luty 2023).
- [4] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (lipiec 2023).
- [5] Obwieszczenie 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. <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> (lipiec 2023)
- [6] Charakterystyka Produktu Leczniczego Solitombo®.
- [7] Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wytyczne American Urological Association. [http://www.mp.pl/artykuly/16367,rozpoznawanie-i-leczenie-lagodnego-rozrostu-gruczolu-krokowegoaktualne-2003-wytyczne-american-urological-association.\(luty 2023\).](http://www.mp.pl/artykuly/16367,rozpoznawanie-i-leczenie-lagodnego-rozrostu-gruczolu-krokowegoaktualne-2003-wytyczne-american-urological-association.(luty%202023))
- [8] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Duodart (dutasteryd+tamsulosyna). Nr: AOTM-DS-4350-4/2013.
- [9] 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.
- [10] Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, Borówka A. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; XXV(4):362-70.
- [11] Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
- [12] Kwestionariusz Międzynarodowej skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) . <https://eurologia.pl/g/330,skala-ipss-kalkulator> .
- [13] Ostrowski I. Łagodny rozrost stercza - zagadnienia wybrane, część I. Patogeneza i epidemiologia. *Przegląd Urologiczny*. 2006; 5(39).
- [14] Borkowski A, Sosnowski M, Wolski Z, et al. Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. *Przegląd Urologiczny*. 2011; 3(67).
- [15] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/N40> (luty 2023) <http://leksykon.com.pl/icd.html?a=searchIcd&pos=0&psize=50&cmn=rozrost+gruczo%C5%82u+krokowego#icd-N.html|icd-N40.html>
- [16] Rachel F. Własne spostrzeżenia dotyczące leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny* 2017/5 (105). <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artikul.php?3201> (luty 2023)
- [17] Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2018 r.). Tabela 01. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stan-w-dniu-31-xii,6,25.html>
- [18] 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>
- [19] 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; 42:323-8.
- [20] Pastewka K. Łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014; s1:33-42.
- [21] Fenter TC, Davis A, Shah MB, et al. Dutasteride vs Finasteride: Assessment of Differences in Acute Urinary Retention Rates and Surgical Risk Outcomes in an Elderly Population Aged ≥65 Years. *Am J Manag Care*. 2008; 14:154-9.
- [22] Emberton M, Martorana G. BPH: Social Impact and Patient’s Perspective. *European Urology Supplements*. 2006; 5:991-6.
- [23] Praveen R. Benign Prostatic Hyperplasia: Updated Review. *Int Res J Pharm*. 2013; 4(8):45-51.
- [24] 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.
- [25] Wu D, Yee CH, Ng CF et al. Economic Evaluation of Combination Therapy Versus Monotherapy for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Hong Kong. *Frontiers in Pharmacology*, 2018 doi: 10.3389/fphar.2018.01078
- [26] Raport lipiec 2022. Pacjent z NTM w systemie opieki zdrowotnej. <https://uroconti.pl/wp-content/uploads/2022/07/Pacjent-z-NTM-w-systemie-opieki-zdrowotnej-2022.pdf>
- [27] Dadej R. Nowoczesne leczenie łagodnego rozrostu stercza w oparciu o analizę publikacji medycznych - medycyna oparta na dowodach. *Przegląd Urologiczny*. 2012; 1(71).
- [28] Chapple CR, Drake MJ, an Kerrebroeck P i wsp. Total urgency and frequency score as a measure of urgency and frequency in overactive bladder and storage lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2014 May;113(5):696-703.
- [29] 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 Ekspertów 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)
- [30] Guidelines on the treatment of non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2022 <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf>
- [31] 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)
- [32] Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, et al. UPDATE – 2022 Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH). *Can Urol Assoc J* 2022 April 11; Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7906> <https://www.nottsapc.nhs.uk/media/1095/male-luts-clinical-guideline.pdf>
- [33] Bedner S, Borowski J, Borkowski T I i wsp. Nietrzymanie moczu. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 6(183): 73-80. https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdffarticles/000/010/928/original/Strony_od_MpD_2011_06-10.pdf?1468415452
- [34] LUTS Polska – epidemiologia. *Kurier Medyczny* 03/2021.
- [35] Przydacz M, Golabek T, Dudek P i wsp. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study. *Scientific Reports*, (2020) 10:19819.
- [36] Yao MW, Green JSA. How international is the International Prostate Symptom Score? A literature review of validated translations of the IPSS, the most widely used self-administered patient questionnaire for male lower urinary tract symptoms. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms* 2022 14:(2)92-101.
- [37] Fourcade RO, Lacoïn F, Roupret M i wsp. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2012, 30:419–26.
- [38] Kok ET, McDonnell J, Stolk EA i wsp. The Valuation of the International Prostate Symptom Score (IPSS) for Use in Economic Evaluations. *European Urology*. 2002, 42:491-7.
- [39] Schulz MW, Chen J, Woo HH, et al. A Comparison of Techniques for Eliciting Patient Preferences in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2002, 168:155-9.

- [40] Lin YT, Chou ECL. Assessment of Overactive Bladder (OAB) – Symptom Score. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2009, 3(Suppl 1):9-14
- [41] Angalakuditi M, Seifert RF, Hayes RP i wsp. Measurement properties of the benign prostatic hyperplasia impact index in tadalafil studies. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2010, 8:131
- [42] Analiza weryfikacyjna dla produktu Betmiga 2018
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/175/AWA/175_AWA_OT_4330_14_2018_Betmiga_08.11.2018.pdf
- [43] Szlaga M. Uroflowmetria w praktyce. *Przegląd Urologiczny.* 2013, 5(81).
- [44] Dybowski B. Ostre zatrzymanie moczu w BPH – postępowanie zachowawcze. *Przegląd Urologiczny.* 2007, 2(42).
- [45] Kocznur K. Postępowanie w przypadku całkowitego i częściowego zatrzymania moczu. *Przegląd Urologiczny.* 2010, 3(61):67.
- [46] Kocznur K. Minimalnie inwazyjne metody leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przegląd Urologiczny.* 2010, 3(61):60.
- [47] PBAC <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (luty 2023)
- [48] PBAC solifenacyna <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Solifenacin-july10>
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/pbac-psd-solifenacin-succinate-july07>
- [49] Małkiewicz B. Przegląd epidemiologiczny metod diagnostyki i leczenia łagodnego rozrostu stercza na terenie Polski. Program MOTO-BIP/PM_L_0257/.
- [50] AWA dla produktu leczniczego Atozet
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/140/AWA/AW_OT_4350_10_%20Atozet_AWA_2016.07.29.pdf
- [51] AWA dla produktu leczniczego Valtricom
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/AWA/OT.4330.2.2020_Valtricom_BIP.pdf
- [52] Rekomendacja nr 102/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulosyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsulek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
- [53] Djavan, Dianat, Kazzazi; Effect of combination treatment on patient related outcome measures in benign prostatic hyperplasia: clinical utility of dutasteride and tamsulosin; Dovepress 2011
- [54] van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T i wsp. 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. *European Urology* 2013, 1003-1012.
- [55] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Uprox XR®, 0,4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Solincol® (solifenacyna) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [58] ChPL Adadut®
- [59] Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla produktu Urorec (sylososyna). Nr: OT.4350.2.2016.
- [60] Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2022.
- [61] <https://biotechnologia.pl/farmacja/skuteczność-leczenia-a-przestrzeganie-zalecen-lekarskich,15859>
- [62] Kubica A, Grześk G, Sinkiewicz W i wsp. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiologica Excerpta.* 2010, 5 (2), 54–57. https://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/article/viewFile/23679/18865
- [63] Kim SJ, Kwon OD, Han EB i wsp. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications. *Medicine* (2019) 98:49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6919523/pdf/medi-98-e17825.pdf>
- [64] 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.

-
- [65] <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [66] 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.
- [67] Rycombel A, Lomper K, Uchmanowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze*, 2014, tom 18, nr 3.
- [68] CADTH <https://www.cadth.ca/> (luty 2023)
- [69] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0424_VesiFlow.pdf (luty 2023)
- [70] <https://www.nice.org.uk/> (luty 2023)
- [71] <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (luty 2023)
- [72] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/solifenacin-and-tamsulosin-vesomni-abbreviatedsubmission-94514/> (luty 2023)
- [73] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/solifenacin-tamsulosin-vesomni/> (luty 2023)
- [74] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (luty 2023)
- [75] HAS <https://www.has-sante.fr/> (luty 2023)
- [76] G-BA <https://www.g-ba.de/> (luty 2023)
- [77] NCPE <http://www.ncpe.ie/> (luty 2023)
- [78] 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)
- [79] Zestawienie substancji czynnych przepisywanych razem z tamsulosyną na podstawie danych z [REDACTED] (stan na 2023 rok)

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja rozrostu gruczołu krokowego wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [15].....	13
Tabela 2. Najczęściej występujące objawy i dolegliwości towarzyszące łagodnemu przerostowi prostaty [10].....	17
Tabela 3. Kwestionariusz Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Gruczołu Krokowego (IPSS) i ocena jakości życia [12], [29].....	21
Tabela 4. Nasilenie dolegliwości u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, na podstawie indeksu oceny jakości życia kwestionariusza IPSS [8].....	22
Tabela 5. Kwestionariusz OABSS [40], [42].....	24
Tabela 6. Kwestionariusz BII [41].....	24
Tabela 7. Częstość występowania poszczególnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych, w tym objawów w fazie napełniania i opróżniania pęcherza u mężczyzn – wyniki badania LUTS Polska [35].	28
Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N40 (rozrost gruczołu krokowego) w latach 2018-2021 na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [3].	29
Tabela 9. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w rozrostu gruczołu krokowego (stan na lipiec 2023) [5].	35
Tabela 10. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (lipiec 2023).....	38
Tabela 11. Zestawienie 10 substancji czynnych najczęściej przepisywanych razem z tamsulosyną na podstawie danych z Receptometru z 2023 roku, otrzymanych od Zamawiającego [79].	54
Tabela 12. Zestawienie liczby recept, w których przepisywano jednocześnie tamsulosynę i refundowane leki antycholinergiczne – solifenacynę i tolterodynę na podstawie danych z Medical Index – obliczenia własne; dane z 2021 roku (luty 2023).....	55
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: solifenacyna+tamsulosyna) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (lipiec 2023 roku).	59
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych.	60
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna).	68
Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Uprox XR® (tamsulosyna) oraz produktu leczniczego Solinco® (solifenacyna).	73

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO SOLITOMBO®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Solitombo® (solifenacyna + tamsulosyna) [6].

Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna).

Solitombo® (solifenacyna 6 mg +tamsulosyna 0,4 mg) [6]	
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora α -adrenergicznego; kod ATC: G04CA53
Postać farmaceutyczna	<p style="text-align: center;">Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu</p> <p>Każda tabletka powlekana jest czerwona, okrągła, obustronnie wypukła, ma średnicę 9 mm i wytłoczony symbol „6/0.4” po jednej stronie.</p> <p>Każda tabletka zawiera warstwę 6 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 4,5 mg solifenacyny oraz warstwę 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru, co odpowiada 0,37 mg.</p>
Mechanizm działania	<p style="text-align: center;">Mechanizm działania</p> <p>Produkt leczniczy Solitombo® jest złożonym produktem leczniczym w postaci tabletek, zawierającym dwie substancje czynne, solifenacynę i tamsulosynę. Substancje te mają niezależne od siebie, uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>, LUTS) w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).</p> <p>Solifenacyna to kompetycyjny, wybiórczy antagonist receptoru muskarynowego, który nie wykazuje powinowactwa do różnych innych receptorów, enzymów i kanałów jonowych. Solifenacyna ma największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M3, a w dalszej kolejności do receptorów M1 i M2.</p> <p>Tamsulosyna jest antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu α_1. Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu α_1, szczególnie z podtypu α_{1A} i α_{1D} i wykazuje silne działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych.</p> <p style="text-align: center;">Działanie farmakodynamiczne</p> <p>Tabletki produktu leczniczego Solitombo® zawierają dwie substancje czynne o niezależnym od siebie, uzupełniającym się działaniu w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych w fazie napełnienia pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> - solifenacyna wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach fazy napełnienia pęcherza, będących skutkiem aktywacji receptorów M3 w pęcherzu moczowym przez acetylocholinę pozaneuronalną. Acetylocholina pozaneuronalna (uwalniana przez komórki inne niż neurony) wzmacnia funkcję sensoryczną nabłonka pęcherza moczowego, co powoduje parcie na pęcherz i zwiększa częstotliwość oddawania moczu. - tamsulosyna wpływa korzystnie na objawy związane z fazą opróżniania pęcherza (zwiększa maksymalny przepływ cewkowy), usuwając ucisk poprzez rozluźnienie mięśni gładkich gruczołu krokowego, szyi pęcherza moczowego i cewki moczowej. Tamsulosyna wpływa również korzystnie na objawy związane z fazą napełnienia pęcherza.

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Solitombo® (solifenacyna 6 mg +tamsulosyna 0,4 mg) [6]	
Wskazania do stosowania	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza (parcie nagłace, częstomocz) i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii.
Dawkowanie i sposób podania	<p style="text-align: center;">Dorośli mężczyźni, w tym osoby w podeszłym wieku</p> <p>Jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo® (6 mg+0,4 mg) raz na dobę, przyjmowana doustnie, niezależnie od posiłków. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo® (6 mg+0,4 mg). Tabletkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć. Tabletki nie należy rozkruszać.</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych. Produkt leczniczy Solitombo® można stosować u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min). Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min), a maksymalna dawka dobową u tych pacjentów to jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo® (6 mg+0,4 mg).</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę solifenacyny bursztynianu w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Natomiast dobrze znany jest wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę poszczególnych substancji czynnych. Produkt leczniczy Solitombo® można stosować u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (<7 punktów w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów w skali Child-Pugh), a maksymalna dawka dobową u tych pacjentów to jedna tabletkę produktu leczniczego Solitombo® (6 mg+0,4 mg). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów w skali Child-Pugh) stosowanie produktu leczniczego Solitombo® jest przeciwwskazane.</p> <p style="text-align: center;">Umiarkowanie silne i silne inhibitory cytochromu P4503A4</p> <p>Nie należy stosować większej dawki produktu leczniczego Solitombo® niż jedna tabletkę (6 mg+0,4 mg) na dobę. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo® u pacjentów leczonych jednocześnie umiarkowanie silnymi lub silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, takimi jak werapamil, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, itrakonazol.</p> <p style="text-align: center;">Dzieci i młodzież</p> <p style="text-align: center;">Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu leczniczego Solitombo® u dzieci i młodzieży.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; <li style="padding-left: 20px;">- pacjenci poddawani hemodializie; <li style="padding-left: 20px;">- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; <li style="padding-left: 20px;">- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450(CYP) 3A4, np. ketokonazolem; <li style="padding-left: 20px;">- pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem; - pacjenci 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; <li style="padding-left: 20px;">- pacjenci z hipotonią ortostatyczną w wywiadzie.

Solitombo® (solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg) [6]	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo®:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; <p>- 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;</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z neuropatią wegetatywną. <p>Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe pacjenta w celu wykluczenia obecności innych chorób, które mogą wywoływać objawy podobne do objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>U niektórych pacjentów stosujących solifenacynę 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.</p> <p>U niektórych pacjentów stosujących solifenacynę 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.</p> <p>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.</p> <p>U niektórych pacjentów, stosujących tamsulosynę chlorowodorek obecnie lub w przeszłości, podczas operacji usunięcia zaćmy lub jaskry obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczęwki (ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrome</i>, 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 solifenacynę bursztynian w skojarzeniu z tamsulosyną chlorowodorkiem, aby zapewnić odpowiednie środki na wypadek wystąpienia zespołu IFIS podczas zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo® w skojarzeniu z umiarkowanie silnymi i silnymi inhibitorami CYP3A4, 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.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o właściwościach cholinolitycznych może nasilać działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Solitombo® należy zrobić około tygodniową przerwę przed rozpoczęciem leczenia antycholinergicznego. Działanie lecznicze solifenacyny może być słabsze w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergiczych.</p> <p style="text-align: center;">Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i CYP2D6</p>

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napelnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Solitombo® (solifenacyna 6 mg +tamsulosyna 0,4 mg) [6]

Jednoczesne podawanie solifenacyny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) (200 mg/dobę) powodowało 1,4- i 2,0-krotny wzrost stężenia Cmax i pola powierzchni pod krzywą (AUC) solifenacyny, natomiast podawanie ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało 1,5- i 2,8-krotne zwiększenie Cmax i AUC solifenacyny.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny i ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę powodowało odpowiednio 2,2- i 2,8-krotne zwiększenie Cmax 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 werapamillem (umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało w przybliżeniu 2,2-krotne zwiększenie Cmax i AUC tamsulosyny i około 1,6-krotne zwiększenie Cmax i AUC solifenacyny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Solitombo® w skojarzeniu z umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny ze słabym inhibitorem CYP3A4 cymetydyną (400 mg, co 6 godzin), powodowało 1,44-krotne zwiększenie AUC tamsulosyny, podczas gdy Cmax 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 Cmax 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.

Inne rodzaje interakcji

Poniższe informacje przedstawiono na podstawie dostępnych danych dotyczących poszczególnych substancji czynnych.

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, propranolol, 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 diazepamu, 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.
- Nie obserwowano interakcji w przypadku jednoczesnego podawania tamsulosyny z atenolem, enalaprylem ani teofiliną.

Solitombo® (solifenacyna 6 mg + tamsulosyna 0,4 mg) [6]	
Działania niepożądane	<p>Produkt leczniczy Solitombo® może powodować działania niepożądane, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, będące wynikiem działania antycholinergicznego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), a w dalszej kolejności 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 (0,3%, niezbyt często) to najcięższe działanie niepożądane, jakie obserwowano podczas stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru w badaniach klinicznych.</p> <p>Działania niepożądane zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej dla produktu leczniczego Solitombo®, opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27451
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	08.11.2022

9.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORA

Komparatorem do ocenianej interwencji jest terapia oddzielnymi lekami zawierającymi solifenacynę i tamsulosynę. Poniżej przedstawiono oddzielnie charakterystyki tych leków.

Solito[®] (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Uprox XR[®] (tamsulosyna) oraz produktu leczniczego Solinco[®] (solifenacyna).

	Uprox XR[®] (tamsulosyna) [56]	Solinco[®] (solifenacyna) [57]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego, antagoniści receptora alfa adrenergicznego, kod ATC: G04C A02.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające rozkurczowo na drogi moczowe, kod ATC: G04B D08.
Postać farmaceutyczna	<p>Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Biała, okrągła tabletka bez linii podziału, o średnicy 9 mm, z napisem „T9SL” z jednej strony i „0,4” z drugiej strony.</p> <p>Każda tabletka zawiera 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru (Tamsulosini hydrochloridum)</p>	<p>Tabletka powlekana</p> <p>SOLINCO[®], 5 mg, tabletki powlekane. Okrągła, jasnożółta tabletka o wymiarze około 8 mm, z oznaczeniem „390” na jednej stronie.</p> <p>SOLINCO[®], 10 mg, tabletki powlekane. Okrągła, jasnoróżowa tabletka o wymiarze około 8 mm, z oznaczeniem „391” na jednej stronie.</p> <p>SOLINCO[®], 5 mg, tabletki powlekane</p> <p>Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu (Solifenacini succinas), co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 109,0 mg laktozy jednowodnej.</p> <p>SOLINCO[®], 10 mg, tabletki powlekane</p> <p>Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu (Solifenacini succinas), co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 104,0 mg laktozy jednowodnej.</p>
Mechanizm działania	<p>Tamsulosyna jest wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą postsynaptycznych receptorów adrenergicznych typu alfa1, a zwłaszcza podtypów alfa1A i alfa1D, powodującym rozkurcz mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Tamsulosyna zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu dzięki rozkurczowi mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej, tym samym zmniejszając objawy z opróżniania. Zmniejsza także objawy z napełniania, w których powstawaniu istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego. Zmniejszenie objawów z napełniania i opróżniania utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Znacząco opóźnia się konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub cewnikowania. Leki będące antagonistami receptora alfa1 adrenergicznego mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Podczas badań z tamsulosyną nie obserwowano klinicznie istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.</p>	<p>Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Leczenie solifenacyną w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby u mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym. Jak przedstawiono w poniższej tabeli, zarówno dawka 5 mg jak i dawka 10 mg solifenacyny powodowała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do pierwotnych i drugorzędowych punktów końcowych, w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia stwierdzano po upływie tygodnia od jego rozpoczęcia i</p>

	Uprox XR® (tamsulosyna) [56]	Solinco® (solifenacyna) [57]
		działanie to stabilizowało się w okresie 12 tygodni. W długoterminowym badaniu otwartym wykazano, że skuteczność produktu utrzymuje się przez co najmniej 12 miesięcy. Wśród chorych, u których przed leczeniem stwierdzono nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia nietrzymanie moczu całkowicie ustąpiło u około 50% pacjentów, zaś u 35% leczonych częstość oddawania moczu zmniejszyła się do mniej niż 8 mikcji na dobę. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wpływało też korzystnie na liczne parametry jakości życia, takie jak ogólne poczucie zdrowia, wpływ nietrzymania moczu na jakość życia, ograniczenia pełnionej roli, ograniczenia natury fizycznej, ograniczenia społeczne, emocje, ciężkość objawów, nasilenie objawów i jakość snu i (lub) napęd.
Wskazania do stosowania	Objawy z dolnych dróg moczowych (ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> , LUTS) związane z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> , BPH).	SOLINCO® jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawowym naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Jedna tabletką na dobę przyjmowana doustnie. Uprox XR® może być przyjmowany niezależnie od posiłków.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawkowania w przypadku zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież Uprox XR® nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uprox XR® u dzieci w wieku do 18 lat.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Jedna tabletką na dobę przyjmowana doustnie. Uprox XR® może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połknąć w całości, nie należy jej rozgryzać ani żuć, ponieważ zaburza to zdolność do przedłużonego uwalniania substancji czynnej.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie konieczności dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. Lek można przyjmować podczas jedzenia lub niezależnie od posiłków.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u osób w podeszłym wieku.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) należy zachować ostrożność i nie stosować dawki solifenacyny bursztynianu większej niż 5 mg raz na dobę.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg raz na dobę.</p> <p>Pacjenci leczeni silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak rytonawir, nelfawir, itrakonazol,</p>

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napelnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem rozrostu gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



	Uprox XR® (tamsulosyna) [56]	Solinco® (solifenacyna) [57]
		<p>maksymalna dawka produktu leczniczego SOLINCO® nie powinna być większa niż 5 mg.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SOLINCO® u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Dlatego produktu SOLINCO® nie należy stosować u dzieci i młodzieży.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki SOLINCO® należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p>
Przeciwwskazania	<p>- nadwrażliwość na substancję czynną, w tym polekowy obrzęk naczynioruchowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>- niedociśnienie ortostatyczne w wywiadzie.</p> <p>- ciężka niewydolność wątroby.</p>	<p>Solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (m.in. toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób; <ul style="list-style-type: none"> - poddawanych hemodializie; - z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; - z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora adrenergicznego alfa1 w pojedynczych przypadkach, podczas leczenia produktem Uprox XR® może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego i rzadko, w konsekwencji, omdlenie. Po wystąpieniu pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, uczucie osłabienia) pacjent powinien usiąść lub położyć się, pozostając w takiej pozycji do czasu ustąpienia objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Uprox XR® należy wykluczyć inne choroby mogące powodować objawy zbliżone do występujących w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH). Wskazane jest uprzednie przeprowadzenie badania per rectum oraz, w razie konieczności, oznaczenie swoistego antygenu sterczowego (ang. <i>Prostate Specific Antigen</i>, PSA). Badania te powinny być okresowo powtarzane. Należy ostrożnie podchodzić do leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirensu kreatyniny <10 ml/min), gdyż nie prowadzono badań produktu w tej grupie pacjentów.</p> <p>Podczas operacji usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry u niektórych pacjentów będących w trakcie leczenia lub leczonych w przeszłości tamsulosyną chlorowodorkiem zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. <i>Intraoperative Floppy Iris Syndrom</i>, IFIS - odmiana zespołu małej źrenicy).</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SOLINCO® należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne. SOLINCO® należy stosować ostrożnie u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu; <ul style="list-style-type: none"> • z zaburzeniami obstrukcyjnymi przewodu pokarmowego; • z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego; • z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg; • z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg; • jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem; • z przepukliną rozworu przełykowego/refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących leki, które mogą spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie, jak bisfosfoniany) <ul style="list-style-type: none"> • z neuropatią autonomicznego układu nerwowego. <p>U pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej</p>

	Uprox XR® (tamsulosyna) [56]	Solino® (solifenacyna) [57]
	<p>Śródoperacyjny zespół wiotkiej tętnicy może zwiększyć ryzyko powikłań ze strony oka podczas wykonywania operacji i po operacji.</p> <p>Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości odstawienia tamsulosyny chlorowodoru na 1-2 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry, ale korzyści wynikające z przerwania leczenia nie zostały ustalone. Donoszono o występowaniu śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tętnicy również u pacjentów, którzy przerwali leczenie tamsulosyną na dłuższy czas przed zabiegiem. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyny chlorowodorkiem u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry. Podczas kwalifikacji do zabiegu operacyjnego chirurdzy wykonujący zabieg i okuliści powinni zebrać wywiad, czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy lub chirurgicznego leczenia jaskry są lub byli leczeni tamsulosyną, w celu zabezpieczenia odpowiednich środków w razie wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tętnicy podczas operacji. U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6 tamsulosyny chlorowodoru nie należy podawać jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4. Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.</p>	<p>stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz torsade de pointes.</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. U niektórych pacjentów przyjmujących solifenacyny bursztynian obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie solifenacyny bursztynianem i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze. U niektórych pacjentów leczonych solifenacyny bursztynianem obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u pacjenta rozwinię się reakcja anafila ktyczna, należy przerwać leczenie solifenacyny bursztynianem i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze. Maksymalne działanie produktu leczniczego SOLINCO® występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone jedynie u osób dorosłych. Nie obserwowano interakcji tamsulosyny chlorowodoru podczas jednoczesnego podawania z atenololem, enalaprylem ani teofiliną. Jednoczesne podawanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia tamsulosyny w osoczu, natomiast podawanie z furosemidem zmniejszenie jej stężenia. Ponieważ stężenia mieszczą się w granicach terapeutycznych modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. W badaniach in vitro nie stwierdzono, aby diazepam, propranolol, trichlorometazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna ani warfaryna zmieniały stężenia wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu. Podobnie, tamsulosyna nie zmienia stężeń w osoczu wolnych frakcji diazepam, propranololu, trichlorometazydu czy chlormadynonu. Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny. Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (znany, silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC oraz Cmax tamsulosyny odpowiednio o 2,8 i 2,2 razy.</p> <p>U pacjentów o fenotypie charakteryzującym się słabą aktywnością metaboliczną cytochromu CYP2D6 tamsulosyny chlorowodoru nie należy podawać jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4. Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować ostrożnie w połączeniu z silnymi i umiarkowanie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4. Jednoczesne podawanie</p>	<p>Interakcje farmakologiczne</p> <p>Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o własnościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego SOLINCO® należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym lekiem cholinolitycznym. Działanie terapeutyczne solifenacyny może zmniejszać się w wyniku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznych.</p> <p>Solifenacyna może osłabiać działanie produktów leczniczych nasilających perystaltykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd. Interakcje farmakologiczne W badaniach in vitro wykazano, że terapeutyczne stężenia solifenacyny nie hamują aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na zmianę klirensu leków metabolizowanych przez wymienione enzymy.</p> <p>Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg/dobę), silny inhibitor CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę, powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfawiru, itrakonazolu) w</p>

	Uprox XR® (tamsulosyna) [56]	Solinco® (solifenacyna) [57]
	<p>tamsulosyny chlorowodoru z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6 powodowało zwiększenie C_{max} i AUC tamsulosyny odpowiednio o 1,3 oraz 1,6 raza, jednak te wartości nie są klinicznie istotne. Jednoczesne podawanie innych antagonistów receptora alfa1- adrenergicznego może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.</p>	<p>dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie dawka produktu leczniczego SOLINCO nie powinna być większa niż 5 mg.</p> <p>Jednoczesne stosowanie solifenacyny i silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Nie badano wpływu indukcji enzymów na farmakokinetykę solifenacyny ani jej metabolitów, jak również wpływu substratów o większym powinowactwie do CYP3A4 na ekspozycję na solifenacynę.</p> <p>Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4, zatem możliwe są interakcje farmakokinetyczne solifenacyny z innymi substratami CYP3A4 o większym powinowactwie (np. werapamil, diltiazem) oraz ze związkami o działaniu indukującym CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina).</p> <p>Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych</p> <p>Doustne leki antykoncepcyjne</p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego SOLINCO® nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol w skojarzeniu z lewonorgestrellem).</p> <p>Warfaryna</p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego SOLINCO® nie stwierdzono zmian farmakokinetyki R-warfaryny i S-warfaryny ani ich wpływu na czas protrombinowy.</p> <p>Digoksyna</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego SOLINCO® nie wpływało na farmakokinetykę digoksyny.</p>
Działania niepożądane	<p>Do najczęściej notowanych działań niepożądanych podczas stosowania tamsulosyny należą: zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, zapalenie błony śluzowej nosa, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, astenia, świąd i pokrzywa.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się z ChPL Uprox® RX [56]</p>	<p>W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, produkt leczniczy SOLINCO® może powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki. Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną w czasie przyjmowania produktu leczniczego SOLINCO® było uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.</p> <p>Szczegółowe omówienie działań niepożądanych znajduje się z ChPL Solinco [57]</p>

	Uprox XR® (tamsulosyna) [56]	Solinco® (solifenacyna) [57]
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Recordati Polska sp. z o.o. ul. Królewska 16 00-103 Warszawa	+pharma arzneimittel gmbh Hafnerstrasse 211 8054 Graz Austria
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22067	25400 (5 mg) 25401 (10 mg)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Brak danych	Data wydania pozwolenia: 2019-06-03 Pozwolenie ważne do: 2024-06-03
Kategoria dostępności	Leki wydawane na receptę	

Solitombo® (solifenacyna+tamsulosyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżnienia pęcherza, związanych z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego.



9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

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 wzrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	5.07.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na 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 problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 (wskazanie wnioskowane zgodne z zarejestrowanym).
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.

<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6. oraz rozdział 2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.

Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?

Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.