



Rekomendacja nr 90/2023

z dnia 24 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek)

we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii w ramach [redacted] i wydawanie go za odpłatnością [redacted] pod warunkiem [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Solitombo (bursztynian solifenacyny i chlorowodorek tamsulozyny) we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę oparta jest głównie na porównaniu pośrednim, do którego włączono badanie NEPTUNE oraz badanie Kaplan 2009/2013. Wyniki porównania nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wyniku wg kwestionariusza IPSS (ang. *International Prostate Score System*) pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic, pomiędzy analizowanymi grupami, w zakresie wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu, zmian wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji i średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin pomiędzy analizowanymi grupami. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w zakresie średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin – wzrost liczby epizodów parcia naglącego, na niekorzyść produktu złożonego.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem produktem złożonym oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed

dopuszczeniem do obrotu były: suchość w jamie ustnej (9,5%), a w dalszej kolejności zaparcia (3,2%) oraz niestrawność (włącznie z bólem brzucha, 2,4%).

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić przede wszystkim brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, a także brak odniesienia się w porównaniu pośrednim do kwestii podporządkowania się zaleceniom (ang. *compliance*) i wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*), ponieważ nie oceniano ich w badaniach pierwotnych wykorzystanych do jego przeprowadzenia. Dane dotyczące tych parametrów pochodzą z badań obserwacyjnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie złożonego produktu Solitombo w miejsce stosowania skojarzenia oddzielnych preparatów jednoskładnikowych zawierających solifenacynę (5 mg/d) oraz tamsulozynę (0,4 mg/d) [REDACTED].

Jednakże, należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej przyjęto średni koszt komparatora ważony sprzedażą poszczególnych refundowanych produktów leczniczych zawierających solifenacynę i tamsulozynę i przy przyjęciu minimalnego kosztu składników komparatora w analizie wrażliwości [REDACTED].

[REDACTED], a objęcie refundacją produktu leczniczego Solitombo w populacji wnioskowanej spowoduje [REDACTED].

Należy jednak zaznaczyć, iż przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet posiada następujące ograniczenia: niepewność szacunków populacji docelowej, brak oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych, [REDACTED].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Solitombo we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2019 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z dolegliwościami dolnych dróg moczowych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, zalecają inhibitory 5-alfa-reduktazy oraz alfa-1-adrenolitykami w tym między innymi tamsulozynę. Wszystkie odnalezione wytyczne zagraniczne (EAU 2023, CUAJ 2022, AUA 2021, NICE 2010/2015) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zalecają stosowanie skojarzenia α 1- adrenolityka (w tym tamsulosyny) i antagonisty receptora muskarynowego (w tym solifenacyny) u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem. Wytyczne nie odnoszą się jednak do zaleceń stosowania skojarzenia tych substancji w jednym preparacie bądź w postaci terapii złożonej z dwóch osobnych preparatów oraz do związanego z tym *compliance*.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05900411009164, cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach [REDAKTOWANE], z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

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

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

Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Występuje także gwałtowne parcie na pęcherz. Objawy związane z opróżnianiem pęcherza moczowego spowodowane są powiększeniem się gruczołu krokowego oraz zwiększeniem napięcia mięśni gładkich szyi pęcherza moczowego, sterczowego odcinka cewki, gruczołu krokowego oraz jego torebki w wyniku pobudzenia receptorów α 1-adrenergicznych. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Solitombo wybrał politerapię w postaci solifenacyny i tamsulosyny.

Wybór komparatora potwierdzają wytyczne, wskazujące między innymi na terapię α 1-adrenolitykiem i antagonistą receptora muskarynowego w formie oddzielnych leków.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora muskarynowego, mającym największe powinowactwo do receptorów muskarynowych M3, a w dalszej kolejności do receptorów M1 i M2. Tamsulosyna jest antagonistą receptora adrenergicznego (AR) typu α 1. Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptyczną częścią AR typu α 1 i wykazuje działanie antagonistyczne w tkankach dolnych dróg moczowych.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napętnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg z politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyną w dawce 0,4 mg.

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył jedno randomizowane badanie kliniczne:

- NEPTUNE, badanie wielośrodkowe, podwójnie zaślepione III fazy, typ hipotez: *superiority* względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w skali TUFS (ang. *Total Urgency and Frequency Score*) i *non-inferiority* względem monoterapii tamsulosyną dla całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS (ang. *International Prostate Score System*), prowadzone w układzie grup równoległych, interwencje w grupie I: produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg, w grupie II: tamsulosyna 0,4 mg (monoterapia), w grupie III: produkt złożony solifenacyna 9 mg i tamsulosyny 0,4 mg, grupa kontrolna: placebo, liczba pacjentów w grupie I: 339, II: 327, III: 327, grupie kontrolnej: 341 grupa kontrolna/placebo: 341.

oraz jedno nierandomizowane badanie kliniczne:

- NEPTUNE II, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy III, będące kontynuacją badania NEPTUNE, oparte o dostosowanie dawki leku do potrzeb pacjenta, interwencje: produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg przez 4 tygodnie, a następnie produkt złożony solifenacyna 6 mg i tamsulosyna 0,4 mg lub solifenacyna 9 mg i tamsulosyna 0,4 mg, liczba pacjentów: 1 067.

Ponadto, wnioskodawca do analizy włączył badania:

- EUROPA, badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające jakość życia związaną ze zdrowiem i zadowolenie z leczenia po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosynę w dawce 0,4 mg,
- SATURN, randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji solifenacyny w dawce 3, 6 lub 9 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg w porównaniu z monoterapią solifenacyną w dawce 3, 6 lub 9 mg, tamsulosyną w dawce 0,4 mg i placebo.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono także jedno badanie pierwotne, na podstawie którego przeprowadzono porównanie pośrednie:

- badanie Kaplan 2009/2013 – dotyczące leczenia mężczyzn z resztkowymi objawami pęcherza nadreaktywnego po monoterapii tamsulosyną. W analizowanych grupach porównywano stosowanie solifenacyny (5 mg) w skojarzeniu z tamsulosyną (0,4 mg) z monoterapią tamsulosyną podawaną z placebo.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki badań retrospektywnych, w których analizowano stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *adherence*), stosowania się do zaleceń lub podporządkowania się zaleceniom (ang. *compliance*) i wytrwałość w leczeniu (ang. *persistence*):

- Drake 2017 – leczenie produktem złożonym (w postaci jednej tabletki) zawierającym α -bloker i lek antymuskarynowy (solifenacyna lub tolterodyna) lub inhibitor 5 α -reduktazy w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera i leku antymuskarynowego lub inhibitora 5 α -reduktazy w formie osobnych produktów,

- Landeira 2020 – leczenia produktem złożonym (FDC, ang. fixed-dose combination) zawierającym α - bloker i lek antymuskarynowy (w tym także połączenie solifenacyny i tamsulosyny) o ustalonej dawce w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -bloker i leku antymuskarynowego w dowolnej dawce.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych, w tym 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Li 2015, Gong 2015, Song 2020) i 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Dimitropoulos 2015, Pang 2021, AHRQ 2015-2016). W analizie omówiono tylko te przeglądy (Li 2015 i Dimitropoulos 2015), które dotyczą wnioskowanej technologii tj. produktu złożonego (FDC, ang. *fixed-dose combination*) zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych NEPTUNE, SATURN oraz Kaplan 2009/2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wynik przeprowadzonej oceny wskazuje, iż badanie NEPTUNE charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu SATURN określono na niskie w większości analizowanych domen (wysokie/niejasne ryzyko błędu oceniono m.in. w domenie „niekompletne dane” i „selektywne raportowanie”). Badanie Kaplan 2009/2013 charakteryzowało się niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w domenach: „metoda randomizacji”, „ukrycie kodu randomizacji” oraz „selektywne raportowanie”, niskim ryzykiem błędu w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” oraz wysokim/niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w domenie „niekompletne dane”.

W ocenie skuteczności posłużono się następującymi skalami i wskaźnikami

Poniżej opisane skale stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe badania NEPTUNE

- Skala IPSS (ang. *International Prostate Score System*), zawierająca 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,
- Skala TUF5 (ang. *Total Urgency and Frequency Score*) jest miarą odnoszącą się do objawów związanych z zaburzeniem gromadzenia moczu w pęcherzu moczowym, pilności oraz częstotliwości oddawania moczu. Oparta jest o dzienniczki mikcji pacjentów, w których badani oceniali stopień parcia na mocz przy każdym oddaniu moczu zgodnie ze skalą PPIUS (0–4), czyli Skalą Postrzegania przez Pacjenta Intensywności Parcia Naglącego (ang. *The Patient Perception of the Intensity of Urgency Scale*). W przypadku każdego epizodu mikcji i/lub nietrzymania moczu pacjent ocenia stopień towarzyszącego parcia na mocz zgodnie z 5-punktową skalą, od 0 (bez pilności) do 4 (nagłące nietrzymanie moczu).

Skuteczność

Wyniki porównania pośredniego (badanie NEPTUNE i Kaplan 2009/2013)

Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie całkowitego wyniku w kwestionariuszu IPSS pomiędzy zastosowaniem produktu złożonego zawierającego solifenacynę w dawce 6 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, a politerapią solifenacyną w dawce 5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg, w populacji pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ww. grupami w zakresie wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego gromadzenia moczu w pęcherzu oraz zmian wyniku cząstkowego w kwestionariuszu IPSS dotyczącego mikcji i średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie średniej liczby epizodów parcia naglącego w ciągu 24 godzin – wzrost liczby epizodów na niekorzyść produktu złożonego (WMD=0,98 [95% CI: 0,19; 1,77] p<0,05).

Analiza zależności między stosowaniem produktu złożonego a przestrzeganiem zaleceń lekarskich

W badaniu Drake 2017 pacjenci otrzymywali produkt złożony, zawierający solifenacynę w skojarzeniu z tamsulozyną. Na podstawie wyników badania wykazano istotnie statystycznie (HR=2,04 [95% CI: 1,77; 2,35] $p<0,0001$) dłuższą medianą czasu do odstawienia leczenia oraz większy odsetek pacjentów (51,3% vs 29,9%, OR=2,46 [95% CI: 2,02; 3,01] $p<0,05$), którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy, wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt złożony zawierający α -bloker (tamsulozyna) z solifenacyną w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej podawanie α -blokera z solifenacyną.

W badaniu Landeira 2020 wykazano istotny statystycznie większy odsetek pacjentów (OR=4,52 [95% CI: 2,73; 7,85] $p<0,05$), którzy wytrwali w leczeniu przez 12 miesięcy, a także większy odsetek pacjentów z przestrzeganiem zaleceń lekarskich, ocenianych na podstawie zmiany średniej punktacji wskaźnika posiadania leku (HR=3,40 [95% CI: 2,27; 5,18] $p<0,05$).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego dla odsetka pacjentów, którzy doświadczyli dowolnego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, suchości w jamie ustnej, zaparc i zatrzymania moczu.

Na podstawie otrzymanych wyników wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR= 2,17 [95% CI: 1,20; 2,93]) oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia; suchości w jamie ustnej, zaparcia i zatrzymania moczu.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Solitombo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych, przed dopuszczeniem do obrotu skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru, były: suchość w jamie ustnej (9,5%), zaparcia (3,2%), niestrawność (włącznie z bólem brzucha, 2,4%). Inne, często występujące działania niepożądane to zawroty głowy (1,4%), niewyraźne widzenie (1,2%), zmęczenie (1,2%) oraz zaburzenia wytrysku (w tym wytrysk wsteczny, 1,5%). Inne, niezbyt często występujące działania niepożądane to ostre zatrzymanie moczu (0,3%), które było jednocześnie najcięższym działaniem niepożądanym, jakie obserwowano podczas stosowania skojarzenia solifenacyny bursztynianu i tamsulosyny chlorowodoru w badaniach klinicznych.

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Solitombo dotyczą m.in. pacjentów poddawanych hemodializie, z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy jednocześnie są leczeni silnym inhibitorem cytochromu P450(CYP) 3A4, np. ketokonazolem, 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.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Solitombo.

Ograniczenia analizy

Do ograniczeń analizy klinicznej należy przede wszystkim brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym wynoszącym 1 rok.

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5%.

Wyniki analizy podstawowej

Przy przyjętych założeniach w wariancie podstawowym stosowanie produktu Solitombo w miejsce preparatów solifenacyny (5 mg/d) i tamsulozyny (0,4 mg/d) podawanych oddzielnie

Wyniki analizy progowej

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Solitombo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (politerapia SOL + TAM)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy wymienić przyjęcie braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych dla produktu Solitombo, w których wykazano wyższość tego leku nad refundowaną terapią składającą się z solifenacyny i tamsulozyny w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Solitombo, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (politerapia SOL + TAM)

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, który zakłada brak finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Solitombo ze scenariuszem nowym, który zakłada refundację tego leku we wnioskowanym wskazaniu od stycznia 2024 roku.

[REDAKTOWANE]

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Solitombo w populacji wnioskowanej spowoduje:

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości

[REDAKTOWANE]

W przypadku pozostałych scenariuszy

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Wśród przyjętych założeń wnioskodawcy największą niepewnością charakteryzują się szacunki populacji docelowej

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty pięciu organizacji, które odnoszą się do leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU 2019),
- European Association of Urology (EAU 2023),
- Canadian Urological Association (CUAJ 2022),
- American Urological Association (AUA 2021),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010, aktualizacja NICE 2015),

W leczeniu dorosłych pacjentów z dolegliwościami dolnych dróg moczowych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego rekomendowane są: inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI), adrenolityki alfa-1 (A-1-ADR), leki antycholinergiczne/antagoniści receptorów muskarynowych, desmopresyna, inhibitory fosfodiesterazy-5, preparaty pochodzenia roślinnego (fitoterapia). Leczenie farmakologiczne stosowane jest do momentu wystąpienia progresji choroby kwalifikującej się do leczenia zabiegowego.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2019 r. zalecają stosowanie inhibitorów 5 alfa-reduktazy oraz alfa-1-adrenolityki, w tym między innymi tamsulozynę.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2023 r. u pacjentów z objawami ze strony dolnych dróg moczowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomendują leczenie skojarzone α 1- adrenolitykiem i antagonistą receptora muskarynowego (w tym skojarzenie solifenacyny z tamsulosyną), jeśli złagodzenie objawów w fazie napętniania było niewystarczające pomimo stosowania monoterapii którymkolwiek z leków.

Kandyjskie wytyczne Canadian Urological Association Journal (CUAJ), z 2022 r. w leczeniu objawów dolnych dróg moczowych przypisywanych łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego zalecają alfa-1-blokery, w tym także tamsulozynę, inhibitory 5-alfa-reduktazy, inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE5) oraz terapie skojarzone połączenie 5-ARI z alfa-blokerem, leki antycholinergiczne, w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem oraz beta-3-blokery w połączeniu z alfa-adrenolitykiem.

Brytyjskie wytyczne (NICE) z 2010 r. uaktualnione w 2015 r. we wnioskowanej populacji również zalecają terapię skojarzoną alfa-blokerem i lekiem antycholinergicznym u pacjentów bez poprawy

po monoterapii alfa-blokerem obok innych metod leczenia takich jak: alfa-blokery w tym tamsulosyny, leki antycholinergiczne, inhibitory 5-alfa-reduktazy, terapię skojarzoną alfa-blokerem i inhibitorem 5-alfa-reduktazy oraz doustną desmopresynę.

Wszystkie odnalezione zagraniczne wytyczne zalecają w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego stosowanie skojarzenia α 1- adrenolityka (w tym tamsulosyny) i antagonisty receptora muskarynowego (w tym solifenacyny) u pacjentów bez poprawy po monoterapii alfa-blokerem. Wytyczne nie odnoszą się jednocześnie do zaleceń stosowania skojarzenia tych substancji w jednym preparacie bądź w postaci terapii złożonej z dwóch osobnych preparatów.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Solitombo we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację szkockiej agencji SMC 2014 dotyczącą innego produktu złożonego zawierającego tamsulozynę (0,4 mg) i solifenacynę (6 mg), tj. leku Vesomni, w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów w fazie napełniania pęcherza (parcie na mocz, zwiększona częstość mikcji), związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie monoterapią. SMC dopuszcza stosowanie ww. produktu leczniczego u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie bursztynianu solifenacyny i chlorowodoru tamsulosyny, dodając, iż wiąże się z ono z niższymi kosztami dla pacjenta, w porównaniu do leczenia dwoma oddzielnymi preparatami.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.853.2023.4.ELA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 6 mg + 0,4 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05900411009164 we wskazaniu: leczenie 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 na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska nr 92/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek) we wskazaniu dotyczącym leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek) we wskazaniu dotyczącym leczenia umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego
2. Raport nr OT.423.0.11.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Solitombo (solifenacyny bursztynian i tamsulosyny chlorowodorek) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów w fazie napełnienia pęcherza i w fazie opróżniania pęcherza, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego u mężczyzn, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie w monoterapii. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 10.08.2023r.