



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

Wniosek o objęcie refundacją
leku Duodart (*dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum*)
we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich
objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-4/2013

Data ukończenia: 02.08.2013 r.

Wykaz skrótów

5-ARI – inhibitory 5-alfa-reduktazy

ARA – grupa leków – antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego

AUA-SI – (ang. *American Urological Association Symptom Index*) kwestionariusz do oceny nasilenia objawów urologicznych

AE – (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AHRQ - *Agency for Health Research and Quality*

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BPE – (ang. *benign prostatic enlargement*) – powiększenie objętości stercza

BPH – (ang. *benign prostatic hyperplasia*) łagodny przerost prostaty

BPO – (ang. *benign prostatic hyperplasia*) przeszkoda podpęcherzowa spowodowana BPH

CADATH - *Health and Long-Term Care, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DOX - doksazosyna

DUT – dutasteryd

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FIN – finasteryd

GIN - *Guidelines International Networks*

GMM-NTS – *Greater Manchester Medicines management Group*

HAS - *Haute Autorite de Sante*

HR-QoL – (ang. *health related quality of life*) jakość życia związana ze stanem zdrowia

IPSS – (ang. *International Prostate Score System*) kwestionariusz do oceny nasilenia objawów urologicznych

ITT – (ang. *intention-to-treat*) analiza zgoda z intencją leczenia

KCE - *Belgian Federal Health care Knowledge Centre*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LUTS – (ang. *lower urinary tract symptoms*) objawy ze strony dolnych dróg moczowych

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MPC – maksymalny przepływ cewkowy

MTRACK - *Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee*

NNH – (ang. *Number needed to harm*) liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NGC - *National Guideline Clearinghouse*

NMAMMC - *North Mersey Area Medicines Management Committee*

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – (ang. *odds ratio*) iloraz szans

PLC – placebo

PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

Qmax – masymalny przepływ cewkowy

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SMC - *Scottish Medical Consortium*

TAM - tamsulozyna

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TER- terazosyna

TRUS – (ang. *transrectal ultrasound*) przezodbytnicze USG

TUMT – (ang. *transurethral microwave thermotherapy*) – przezcewkowa termoterapia prostaty

TURP – (ang. *transurethral resection of the prostate*) – przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	37
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	44
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	48
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	50
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	60
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	62
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	73
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	75
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	75
8.1. Rekomendacje kliniczne	75
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
10. Opinie ekspertów.....	80
11. Kluczowe informacje i wnioski	84
12. Źródła.....	88
13. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami
pismo z dnia 31 maja 2013 r.; znak: MZ-PLA-460-15020-574/ISU/13
Data wpływu do Agencji: **31 maja 2013 r.**

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum), 0,5 mg + 0,4 mg, kapsułki, 30 sztuk

Kod EAN: 5909990793464

Wnioskowane wskazanie: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego o objętości >40 ml

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji):

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem):

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: **brak**

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Nazwa substancji czynnej	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku produktu leczniczego
Alfuzosinum	Ranbaxy	Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg
	Sandoz GmbH	AlfuLEK 10, tabl. Powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg
	STADA Arzneimittel	Alfuzostad, tabl. Dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg
	Generics [UK]	Alugen 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg
	Sanofi-Aventis	Dalfaz, tabl. powł., 2,5 mg
		Dalfaz SR 5, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg
		Dalfaz Uno, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg
PH&T	Kofuzin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	
Doxazosinum	Apotex Europe B.V.	Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg
		Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg
		Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg
	Pfizer Europe MA EEIG	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg
		Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg
	Generics [UK]	Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg
	Actavis Group	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg
	ICN Polfa Rzeszów	Doxanorm, tabl., 1 mg
		Doxanorm, tabl., 2 mg
		Doxanorm, tabl., 4 mg
	Teva Pharmaceuticals Polska	Doxar, tabl., 1 mg
		Doxar, tabl., 2 mg
		Doxar, tabl., 4 mg
	POLPHARMA	Doxonex, tabl., 2 mg
		Doxonex, tabl., 4 mg
	KRKA, d.d., Novo mesto	Kamiren, tabl., 2 mg
		Kamiren, tabl., 4 mg
	UCB Pharma GmbH	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg
		Prostatic 1, tabl., 1 mg
		Prostatic 2, tabl., 2 mg
Prostatic 4, tabl., 4 mg		
Zentiva	Zoxon 1, tabl., 1 mg	
	Zoxon 2, tabl., 2 mg	
	Zoxon 4, tabl., 4 mg	
Finasteridum	Actavis Group PTC ehf.	Androster, tabl. powł., 5 mg
		Antiprost, tabl. powł., 5 mg
	Apotex Europe B.V.	Apo-Fina, tabl. powł., 5 mg
	Generics [UK]	Finagen, tabl. powł., 5 mg
	TEVA Pharmaceuticals	Finamef, Finasteryd Teva, tabl. powł., 5 mg
	ICN Polfa Rzeszów	Finanorm, tabl. powł., 5 mg
		Finaran, tabl. powł., 5 mg
	Sandoz GmbH	Finaride, tabl. powł., 5 mg
	LEK-AM	Finasterv, tabl. powł., 5 mg
	STADA Arzneimittel	Finasterid Stada, tabl. powł., 5 mg
	KRKA	Finpros, tabl. powł., 5 mg
	Farma-Projekt Sp. z o.o.	Finxta, tabl. powł., 5 mg
	Pharma Arzneimittel gmbh	Hyplafin, tabl. powł., 5 mg
	TEVA Pharmaceuticals	Lifin, tabl. powł., 5 mg
	Zentiva	Penester, tabl. powł., 5 mg
MSD	Proscar, tabl. powł., 5 mg	
SymPhar	Symasteride, tabl. powł., 5 mg	
Jelfa	Ulgafen, tabl. powł., 5 mg	
Gedeon Richter	Zasterid, tabl. powł., 5 mg	
Sildosinum	Recordati Ireland Ltd.	Silodyx, kaps. twarde, 4 mg
		Silodyx, kaps. twarde, 8 mg
		Urorec, kaps. twarde 4 mg
		Urorec, kaps. twarde 8 mg
Tamsulosinum	Tamsugen	Apo-Tamis, kaps., 0,4 mg

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

	PLIVA	Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	TEVA Pharmaceuticals	Bazetham Retard, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg
	Zentiva	Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Astellas Pharma	Omnice, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg
		Omnice Ocas, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Gedeon Richter	Omsal, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Pharma Arzneimittel gmbh	Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	LEK-AM	Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg
	SymPhar	Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Lek Polska	TamsuLEK, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Actavis Group	Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg
	Generics [UK]	Tamsugen, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg
	ICN Polfa	Tamsunorm, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg
	KRKA	Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg
	Farma-Projekt	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg
STADA Arzneimittel	Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	
Terazosinum	Amdipharm	Hytrin, tabl., 2 mg
		Hytrin, tabl., 5 mg
		Hytrin, tabl., 10 mg
	Sandoz GmbH	Kornam, tabl., 2 mg
		Kornam, tabl., 5 mg

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia **31 maja 2013 r.**; znak: **MZ-PLA-460-15020-574/ISU/13** (data wpływu do AOTM 31 maja br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Duodart® (*dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum*); kapsułki twarde 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsulek - butelka, kod EAN 5909990793464
we wskazaniu N40.6 (ICD-10) leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (z ang. Benign prostatic hyperplasia- BPH) u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- **Analiza kliniczna:** [REDAKTOWANE], „Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego – analiza efektywności klinicznej”, Kraków - sierpień 2010, Aktualizacja: marzec 2013; Instytut Arcana.
- **Analiza ekonomiczna:** [REDAKTOWANE], „Analiza kosztów-użyteczności produktu leczniczego Duodart® (dutasteryd+tamsulozyna) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego” Kraków – marzec 2013; Instytut Arcana.
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** [REDAKTOWANE], „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Duodart® (dutasteryd+tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego”, Kraków – marzec 2013 Instytut Arcana.
- **Analiza racjonalizacyjna:** [REDAKTOWANE], „Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Duodart® (dutasteryd+tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Pismem z dnia 10 czerwca 2013 r., znak: AOTM-DS-4350-4(10)UC/2013 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodart we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40 ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zwrócono się także o opinie do ekspertów klinicznych.

Pismem z dnia 7.06.2013 r., znak: AOTM-DS-4350-4(4)/MS/2013 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Duodart® względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismem z dnia 02.07.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18667-2/MS/13 przekazano dokumentację przesłaną przez Wnioskodawcę w ramach uzupełnienia przedmiotowego wniosku.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją/podwyższeniem ceny, podmiot odpowiedzialny wskazuje:

- Na umożliwienie leczenia części pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Obecnie leczenie skojarzone finansowane ze środków publicznych dostępne dla tych pacjentów składa się z połączenia monoterapii α-blokerem (tj. tamsulozyną, doksazosyną, alfuzosyną, terazosyną) z monoterapią finasterydem - jedynym dostępnym lekiem z grupy inhibitorów 5- α- reduktazy. Finansowanie leku Duodart® zapewniłoby zatem tym pacjentom

dostęp do pierwszego leczenia skojarzonego w postaci jednej kapsułki, co wpływa na poprawę komfortu pacjenta.

- Na zapewnienie poszerzenia wachlarza terapeutycznego dla pacjentów wymagających leczenia skojarzonego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zważywszy na fakt, iż obecnie finansowany ze środków publicznych jest tylko jeden lek z grupy inhibitorów 5- alfa reduktazy- finasteryd, produkt Duodart® stanowiłby alternatywną terapię dla pacjentów wymagających leczenia skojarzonego.
- Na brak wpływu ewentualnej pozytywnej decyzji o finansowaniu na zwiększenie populacji pacjentów leczonych obecnie terapiami skojarzonymi w związku z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Dodanie leku Duodart® do listy leków refundowanych zwiększy natomiast liczbę dostępnych sposobów leczenia dla pacjenta i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego pacjenta. W środowisku naukowym panuje od kilku lat zgoda odnośnie miejsca terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, która znajduje wyraz w wytycznych oraz publikacjach poglądowych (*Guidelines on the management of Male Lower urinary tract symptoms (LUTS) including benign prostatic obstruction, European Association of Urology 2012; Clinical management of Lower urinary tract symptoms with combined medical therapy, Roehrborn 2008; Postępy w diagnostyce i terapii w urologii – farmakologiczne leczenie łagodnego rozrostu stercza, Sosnowski 2010*). Autorzy jednoznacznie definiują pacjenta i wskazania, w których uzasadnione jest podawanie leczenia skojarzonego (pacjent z umiarkowanymi do ciężkich objawami ze strony dolnych dróg moczowych, z powiększonym gruczołem krokowym powyżej 30-40ml oraz podwyższonym ryzykiem progresji rozumianej m.in. jako stężenie PSA powyżej 1,5 ng/ml). Nie ma zatem ryzyka, że populacja pacjentów, u których zastosowanie terapii skojarzonej zwiększy się w związku z refundacją produktu leczniczego Duodart®.

- Na wysoką efektywność kosztową leczenia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego produktem leczniczym Duodart® w porównaniu do leczenia terapią skojarzoną z zastosowaniem tamsulozyny i finasterydu (ICUR= [redacted]).

[redacted] Duodart jest lekiem innowacyjnym, jedynym preparatem złożonym zawierającym dwie substancje czynne w jednej kapsułce, co może stanowić alternatywę dla pacjentów wymagających zgodnie z wytycznymi politerapii, a jednocześnie może wpłynąć na lepszą współpracę ze strony pacjenta, stosowanie się do zaleceń lekarskich i potencjalnie przełożyć się na poprawę efektów terapii.

- Na zapewnienie alternatywnego leczenia dla pacjentów wymagających terapii inhibitorem 5 α -reduktazy w skojarzeniu z α -blokerem - dutasteryd wchodzący w skład preparatu Duodart®, może stanowić alternatywę dla finasterydu, jedyne obecnie inhibitora 5 α -reduktazy refundowanego w Polsce.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia – dutasteryd+tamsulosyna w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart (dutasteride + tamsulosin hydrochloride) we wskazaniu:

w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego.	leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten może być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.
---	--

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Spośród technologii alternatywnych przedmiotem oceny Agencji było finansowanie leczenia łagodnego rozrostu stercza przy pomocy wysokoenergetycznego lasera KTP

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie leczenia łagodnego rozrostu stercza przy pomocy wysokoenergetycznego lasera KTP	Uchwała RP nr 59/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych zabiegu ablacji wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza z bardzo dużym ryzykiem krwawień lub wymagających stałego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań klinicznych i opinia eksperta wskazują, że ablacja wysokoenergetycznym laserem u chorych z łagodnym rozrostem stercza umożliwia znacznie lepszą kontrolę krwawienia i zmniejszenie częstości pow. kł. krwotocznych. Jednocześnie jest to technika znacznie bardziej kosztowna od elektroresekcji. Dlatego celowe jest stosowanie i finansowanie jej przede wszystkim u pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem krwawienia po zabiegu.	<u>Zalecenia:</u> Nie dotyczy <u>Uzasadnienie:</u> Nie dotyczy

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Badaną populację stanowią pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) o objętości prostaty większej niż 40 ml.

Epidemiologia

BPH występuje u ponad 40% mężczyzn > 50 r.ż. oraz u ponad 70% mężczyzn >60 r.ż. (Sosnowski 2010). Odsetek mężczyzn po 70. r.ż. z histopatologicznymi cechami BPH wynosi ok.80% (Tykarski 2010).

Częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), charakterystycznych dla BPH, wzrasta z wiekiem i wynosi około 44% u mężczyzn w wieku powyżej 70 r.ż. Kliniczne objawy BPH występują u 15–50% mężczyzn w wieku 55–75, a 20% z nich będzie wymagać interwencji lekarskiej (Sosnowski 2010).

Według danych GUS za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podpęcherzowa) to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego (Borkowski 2011).

Na podstawie danych o ludności Polski (GUS) i częstotliwości występowania łagodnego rozrostu stercza (Małkiewicz 2009) w latach 2012-2015 szacowana chorobowość kształtuje się następująco: **2,36 mln** w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach.

Szacowana zapadalność w 2012 roku wynosiła 116 262, a w kolejnych latach szacowana jest odpowiednio na 118 189, 120 035 i 121 877 osób (Verhamme 2002).

Etiologia i patogeneza

Wśród różnych czynników, w etiologii łagodnego rozrostu stercza jednym z najważniejszych jest wiek pacjenta (Krzak 2003). Etiologia BPH nie jest do końca poznana – najprawdopodobniej rozwój choroby związany jest ze zmianami hormonalnymi następującymi wraz ze starzeniem się organizmu (Beers 2008). Zmiany te zachodzą pod wpływem zaburzonej równowagi między proliferacją a apoptozą komórek gruczołowych. Jako możliwe czynniki etiologiczne tego procesu podaje się: bezpośrednie interakcje między podścieliskiem a częścią gruczołową stercza (regulowane hormonalnie); wpływ androgenów – w okresie przekwitania obniża się produkcja testosteronu w jądrach oraz jego stężenie w surowicy; synergistyczny wpływ estrogenów, które zwiększają liczbę receptorów DHT (dihydrotestosteron) na powierzchni jądra komórkowego; wpływ nieandrogenowych czynników wzrostu (Sosnowski 2010). W regionie okołocewkowym prostaty rozwijają się guzki włóknisto-gruczołowe pochodzące prawdopodobnie z gruczołów okołocewkowych, która zostaje przemieszczona obwodowo wskutek progresywnego wzrostu guzków. Światło gruczołu cewki moczowej zwęża się i wydłuża, przez co odpływ moczu staje się coraz bardziej utrudniony. Rosnące ciśnienie, związane z oddawaniem moczu i rozdęciem pęcherza może powodować postępujący przerost mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, beleczkowanie ściany i formowanie uchyłków rzekomych. W konsekwencji może dochodzić do niekompletnego opróżnienia pęcherza, co pociąga za sobą ryzyko zatrzymania moczu, rozwoju infekcji oraz zwiększa predyspozycje do formowania kamieni w pęcherzu. Przeciagająca się obstrukcja, nawet niecałkowita może powodować wodonercze oraz zakłócić funkcjonowanie nerek (Beers 2008).

Klasyfikacja

Stopień nasilenia objawów LUTS jest oceniany wg skali IPSS. Skala IPSS to zestaw 7 pytań dotyczących częstotliwości występowania objawów LUTS związanych z fazą napełniania i fazą opróżniania, ocenianych w skali od 0 do 5 (0 – nigdy, 5 – prawie zawsze). Kwestionariusz IPSS posiada dodatkowe ósme pytanie, dotyczące jakości życia: „jak byś się czuł, gdybyś miał spędzić resztę życia przy obecnym stanie zdrowia?”. Pytanie to, często oznaczane jako indeks IPSS QoL (ang. *quality of life index*), jest oceniane w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza „bardzo dobrze” a 6 odpowiada odpowiedzi „okropnie”. Na podstawie sumy ocen z poszczególnych pytań możliwe jest określenie stopnia nasilenia objawów (Black 2009).

Tabela 3. Skala nasilenia objawów LUTS

Stopień nasilenia objawów LUTS	IPSS	IPSS QoL
Nieznaczne	0-7	0 lub 1
Umiarkowane	8-19	2-4
Ciężkie	20-35	5-6

Obraz kliniczny

W przebiegu BPH dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego stanowiącego przeszkodę dla odpływu moczu z towarzyszącymi dokuczliwymi dolegliwościami związanymi z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS) (Sosnowski 2010).

Do zaburzeń w oddawaniu moczu w BPH i rozwoju dokuczliwych dolegliwości związanych z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS) dochodzi w wyniku wytworzenia się przeszkody podpęcherzowej (BPO,) na skutek wzrastającej objętości prostaty (BPE) i ucisku cewki sterczowej oraz wzmożonego napięcia mięśni gładkich zrębu (Dutkiewicz 2012).

Symptomy LUTS klasyfikuje się jako związane z fazą napełniania oraz związane z fazą opróżniania lub pomikcyjne. Jak już wspomniano wcześniej, przyczyny LUTS mogą być różne. Objawy związane z fazą napełniania mogą wynikać z: nadreaktywności wypieracza, nadwrażliwości czuciowej pęcherza, poliurii dziennej i nocnej, osłabienia zwieracza, nokturii, BPH jako przyczyny samoistnej lub związanej z wymienionymi przyczynami. Objawy związane z fazą opróżniania mogą natomiast być skutkiem: niedoczynności mięśnia wypieracza, przeszkody podpęcherzowej, BPH, zwężenia cewki moczowej lub dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej i mieszanej (Dutkiewicz 2012).

Nocne mikcje są jednym z najbardziej uciążliwych objawów LUTS u mężczyzn powyżej 50 r. ż. Kolejne miejsca pod względem uciążliwości zajmują parcia nagłe, wydłużony czas do rozpoczęcia mikcji, częstomocz dzienny, oddawanie moczu kroplami, osłabienie i przerywany strumień moczu oraz bóle. Ma to

istotny wpływ na funkcje psychosomatyczne w ciągu dnia: koncentrację, poczucie zmęczenia, nastroj (Wolski 2007).

Innymi kłopotliwymi objawami przerostu gruczołu krokowego są nietrzymanie moczu oraz zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Mają silny wpływ na samopoczucie, powodują dyskomfort a nawet stany lękowe (Wolski 2007).

Diagnostyka

W diagnostyce objawów LUTS związanych z BPH niezbędna jest przeprowadzona przez pacjenta subiektywna ocena stopnia nasilenia objawów. Obecnie rekomendowane są służące do tego kwestionariusze IPSS (ang. *International Prostate Score System*) oraz AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*) (Nickel 2010).

Skale pozwalają lekarzom śledzić progresję niedrożności oraz dostosować ogólnie zalecane metody postępowania do indywidualnej sytuacji danego pacjenta. Wynik > 10 pkt. uważa się zazwyczaj za nieprawidłowy (Beers 2008).

W kolejnych etapach rozpoznania wykonuje się badanie *per rectum* gruczołu krokowego. W badaniu *per rectum* gruczoł krokowy jest zazwyczaj powiększony, wykazuje gumowatą konsystencję i często nie ma rowka pośrodkowego. Ręczne badanie gruczołu *per rectum* może być jednak mylące. Wyraźnie mały gruczoł krokowy podczas badania *per rectum* może powodować niedrożność. Jeżeli pęcherz jest rozdęty, gruczoł może być dostępny w badaniu palpacyjnym lub opukiwaniu podczas badania brzucha (Beers 2008).

Zleca się również analizę moczu, analizę krwi pod kątem parametrów biochemicznych oraz wyznaczenie poziomu swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen* – PSA) w celu wykluczenia raka prostaty. Inne pomocne w postawieniu diagnozy badania to ultrasonografia przez powłoki brzuszne lub przezodbytnicza z ewentualną biopsją gruczołu krokowego, badanie przepływu cewkowego i badanie urodynamiczne (Juliao 2012).

Biopsja przezodbytnicza zalecana jest w przypadku, gdy stężenie PSA wynosi > 4 ng/ml lub badanie *per rectum* wskazuje pewne nieprawidłowości. W celu oceny wielkości gruczołu krokowego, objętości moczu zalegającego po mikcji, zróżnicowania przykurczu szyi pęcherza, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego oraz określenia miejsca biopsji wykonuje się USG transrektalne. USG oraz urografia dożylna pozwalają ujawnić przemieszczenie ku górze końcowego odcinka moczowodów oraz możliwy defekt u podstawy pęcherza, który związany jest z powiększeniem gruczołu. Cewnikowanie przezcewkowe, cystoskopia oraz USG po oddaniu moczu ułatwiają pomiar ilości zalegającego moczu. Cewnikowanie dodatkowo umożliwia wykonanie wstępnego drenażu w celu ustabilizowania funkcji nerek (Beers 2008).

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest złagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego (EUA 2010, CUA 2010)

Przebieg naturalny i rokowanie

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obciążoną wzrastającym odsetkiem powikłań. Wg eksperta medycznego do czynników ryzyka progresji BPH należą:

- ≥ 4 pkt IPSS, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, niewydolność nerek, nawracające infekcje;
- $Q_{max} < 10,6$ ml/s;
- wiek ≥ 62 lat;
- PV ≥ 31 ml;
- PSA $\geq 1,6$ ng/ml;
- PVR ≥ 39 ml.

Nieleczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego może prowadzić do poważnych powikłań takich jak: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwiomocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon (Dutkiewicz 2008).

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 prostaty i śmiertelnością z nim związaną (Orsted 2013).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Duodart, kaps. 30, 0,5 mg + 0,4 mg, EAN13: 5909990793464
Substancja czynna	Dutasteryd + tamsulozyna
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- α -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie prostaty i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna blokuje receptory adrenergiczne α_{1a} i α_{1d} mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Leki mają komplementarny mechanizm działania, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (Tabela 3), do obrotu dopuszczony jest również Duodart® w opakowaniu zawierającym 90 kapsułek (EAN: 5909990793471).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	zdecentralizowana
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 22.06. 2010r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego o objętości >40 ml
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka leku Duodart® to jedna kapsułka dziennie przyjmowana doustnie około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Jedna kapsułka Duodartu® zawiera 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg chlorowodorku tamsulozyny (odpowiednik 0,367 mg tamsulozyny).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Preparat Duodart® jest przeciwwskazany u: <ul style="list-style-type: none"> ➢ kobiet, dzieci i młodzieży; ➢ pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-α-reduktazy, tamsulozynę (również w przypadku obrzęku naczynioruchowego wywołanego działaniem leku) lub którąkolwiek substancję pomocniczą; ➢ pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie; ➢ pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Wnioskowana technologia (dutasteryd 0,5mg + tamsulosyna 0,4 mg) została zarejestrowana przez FDA w leczeniu BPH pod nazwą handlową Jalyn (GlaxoSmithKline) w dniu 21 grudnia 2010 roku¹.

¹ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>, data dostępu: 24.07.2013 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych 6 rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołka krokowego, głównym celem leczenia łagodnego rozrostu gruczołka krokowego jest złagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego).

Okolo 80% pacjentów kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego. Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być wystarczające do łagodzenia objawów. Spośród dostępnych farmakoterapii nie wyróżniono standardowego schematu leczenia. Najczęściej zalecanymi lekami są blokery receptorów α_1 i inhibitory 5- α -reduktazy. Objętość prostaty i poziom PSA powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze leczenia. Jeżeli prostata nie jest powiększona w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym (<30 mL) i PSA jest <1.5 $\mu\text{g/l}$, pierwszym wyborem jest α_1 -bloker (tamsulosyna lub alfuzosyna). Powiększona prostata i poziom PSA wyższy niż 1,5 $\mu\text{g/l}$ zalecany jest inhibitor 5- α -reduktazy (finasteryd, dutasteryd) lub α_1 -bloker. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi terapia złożona substancjami leczniczymi z tych dwóch grup jest skuteczniejsza niż monoterapie.

Leczenie chirurgiczne stosowane jest u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów. Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są głównie powikłania BPH: nieskuteczna farmakoterapia, ostre zatrzymania moczu, krwimocz, nawracające infekcje dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, niewydolność nerek. W jednej z rekomendacji wskazano większą efektywność kosztów leczenia inwazyjnego niż farmakoterapii.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

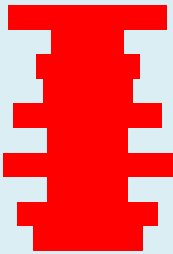
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EAU 2012	<p>Głównym celem leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest złagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego).</p> <p>Stosowane formy terapii:</p> <p>1. Leczenie farmakologiczne</p> <p>a) blokery receptorów α_1 - z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS (1a/A)</p> <p>b) Inhibitory 5-α-reduktazy - powinny być stosowane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS oraz z powiększonym gruczołem krokowym (>40 ml) lub z podwyższonym stężeniem PSA (>1,4 – 1,6 $\mu\text{g/l}$) (1b/A)</p> <p>c) Antagoniści receptorów muskarynowych - u mężczyzn ze średnimi do ciężkich objawami LUTS, u których dominują objawy związane z fazą napełniania (1b/B)</p> <p>d) Desmopresyna – w leczeniu nokturii (1b/A)</p> <p>e) Terapia skojarzona: α_1-bloker + inhibitor 5-α-reduktazy - rekomendowana w terapii długoterminowej u mężczyzn ze średnimi do ciężkich objawami LUTS, powiększoną prostatą (> 40ml) oraz zmniejszonym maksymalnym przepływem cewkowym (min rok stosowania) (1b/A)</p> <p>a) Terapia skojarzona: α_1-bloker + antagonist receptorów muskarynowych- może być rozważana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, w przypadku gdy inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości (1b/B)</p> <p>b) Inhibitory 5- fosfodiesterazy - redukują objawy LUTS w stopniu umiarkowanym do ciężkich; stosowanie ograniczone do mężczyzn z zaburzeniami erekcji, tętniczym nadciśnieniem płucnym lub pacjentów z LUTS uczestniczących w badaniach klinicznych (1b/B)</p> <p>2. Leczenie chirurgiczne</p> <p>a) Elektrosekcja przezcewkowa (transurethral resection of the prostate –TURP) - stanowi terapię z wyboru dla mężczyzn z objawami LUTS wtórnymi do przeszkody podpęcherzowej i objętością prostaty < 30 ml (1a/A)</p> <p>b) Otwarta prostatektomia (open prostatectomy) - rekomendowana jako metoda chirurgiczna pierwszego wyboru u pacjentów z oporną na farmakoterapię postacią LUTS i z objętością prostaty >80 – 100 ml (1b/A)</p> <p>c) Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (transurethral microwave therapy -TUMT)</p> <p>d) Przezcewkowa ablacja igłowa (transurethral needle ablation - TUNA)</p> <p>e) Laserowa resekcja prostaty</p> <p>f) Stenty prostaty (prostate stents) - alternatywa dla cewnikowania do stosowania u mężczyzn, którzy nie mogą poddać się zabiegowi chirurgicznemu (3/C)</p> <p>g) Iniekcja etanolem lub toksyną botulinową - do stosowania w badaniach klinicznych (3/C)</p>
Finlandia	FMSD 2008	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>- Skuteczność leczenia farmakologicznego jest mniejsza niż chirurgicznego, ale może być wystarczające do łagodzenia objawów.</p> <p>- Mimo tego, pod względem kosztów-efektywności, leczenie inwazyjne jest korzystniejsze.</p> <p>- Objętość prostaty i poziom PSA powinny być głównymi czynnikami uwzględnianymi przy wyborze. Jeżeli prostata nie jest powiększona w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym (<30 mL) i PSA jest <1.5 $\mu\text{g/l}$, pierwszym wyborem jest α_1-bloker (tamsulozyna lub alfuzosyna). Powiększona prostata i poziom PSA wyższy niż 1.5 $\mu\text{g/l}$ zalecany jest inhibitor 5-α-reduktazy (finasteryd, dutasteryd) lub α_1-bloker.</p> <p>- Terapia złożona α_1-bloker + inhibitor 5-α-reduktazy jest bardziej skuteczna niż monoterapie.</p> <p>Rekomendowane leki:</p> <p>1. α_1-blokery (tamsulozyna, alfuzosyna, doksazosyna, terazosyna, prazosyna)</p> <p>2. Inhibitory 5-α-reduktazy (5ARI) (finasteryd 5 mg x 1, dutasteryd 0,5 mg x 1)</p> <p>- Efekt terapeutyczny jest najlepszy u pacjentów z wyraźnie powiększoną prostatą, ale pojawia się dopiero po 6 miesiącach terapii</p> <p>- Po zakończeniu terapii prostata ponownie zwiększa objętość</p> <p>Leczenie chirurgiczne</p>

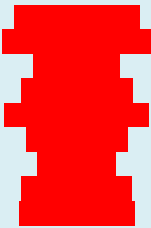
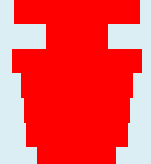

		<p>1. Elektroresekcja przezcewkowa (transurethral resection of the prostate –TURP) - stanowi terapię z wyboru dla mężczyzn z objawami LUTS wtórnymi do przeszkody podpęcherzowej i objętością prostaty < 30 ml (1a/A)</p> <p>2. Otwarta prostatektomia (open prostatectomy) - rekomendowana jako metoda chirurgiczna pierwszego wyboru u pacjentów z oporną na farmakoterapię postacią LUTS i z objętością prostaty >80 – 100 ml (1b/A)</p> <p>3. Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (transurethral microwave therapy -TUMT)</p> <p>4. Przezcewkowa ablacja igłowa (transurethral needle ablation - TUNA)</p> <p>5. Laserowa resekcja prostaty</p> <p>Stenty prostaty (prostate stents) - alternatywa dla cewnikowania do stosowania u mężczyzn, którzy nie mogą poddać się zabiegowi chirurgicznemu (3/C)</p>
Stany Zjednoczone	AUA 2010	<p>Stosowane terapie:</p> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>Leczenie farmakologiczne nie jest tak skuteczne jak leczenie chirurgiczne, powoduje jednak wystarczające złagodzenie dolegliwości przy mniejszym ryzyku i łagodniejszych zdarzeniach niepożądanych. Dane epidemiologiczne podają, że około 80% chorych na BPH kwalifikuje się do leczenia farmakologicznego</p> <p>1. Alfa-blokery</p> <p>Leki z grupy α1-blokerów (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna) stosowane są jako odpowiednie i efektywne u pacjentów z dokuczliwymi, umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS związanymi z BPH (AUA-SI \geq 8). Alfuzosyna i doksazosyna wymagają stopniowego zwiększania dawki oraz monitorowania ciśnienia tętniczego krwi, jednakże są tańszą opcją niż α-blokery nowej generacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alfuzosyna - Doksazosyna - Tamsulozyna - Terazosyna - Silodosyna <p>2. Inhibitory 5- Alfa-reduktazy (5-ARIs)</p> <p>Leki z grupy 5ARI, należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS przy jednoczesnym powiększeniu objętości gruczołu krokowego . Przyjmowanie inhibitorów 5-α-reduktazy zmniejsza długoterminowe ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności operacji. Przeznaczone do długoterminowej terapii (kilkuletniej) w celu zapobieżenia progresji BPH. Inhibitory 5-α-reduktazy nie powinny być stosowane przez pacjentów bez zdiagnozowanego powiększenia gruczołu krokowego. Finasteryd jest odpowiednią i wykazującą się efektywnością kliniczną opcją w leczeniu hematurii wynikającej z krwawienia prostaty. Stosowane przedoperacyjnie w celu zapobieżenia krwawienia w trakcie zabiegu TURP, zmniejszając ryzyko transfuzji.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dutasteryd - Finasteryd <p>3. Terapia złożona - rekomendowane w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych BPH jako bardziej skutecznej w porównaniu z monoterapią oraz pozostawiające trwałe efekty</p> <ul style="list-style-type: none"> - alfa-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy - alfa-bloker + lek antycholinergiczny <p>4. Leki antycholinergiczne</p> <p>5. Terapia uzupełniająca</p> <p>6. Leczenie minimalnie inwazyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przezcewkowa ablacja igłowa (TUNA) - Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (TUMT) <p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Stosowane u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów. Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są głównie powikłania BPH: nieskuteczna farmakoterapia, ostre zatrzymania moczu, krwimocz, nawracające infekcje dróg moczowych, kamica pęcherza moczowego, niewydolność nerek.</p> <p>1. Przezcewkowa resekcja prostaty</p>

		<p>2. Otwarta prostatektomia 3. Prostatektomia laparoskopowa 4. Laserowa resekcja prostaty 5. Przezcewkowa waporyzacja prostaty 6. Przezcewkowe nacięcie prostaty - stosowana u mężczyzn z objętością stercza ≤ 30 mL</p>
Wielka Brytania	BAUS 2010	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>1. Alfa-blokery - Alfuzozyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna są odpowiednie i efektywne w leczeniu pacjentów z BPH i związanymi z tym dokuczliwymi LUTS. Powyższe substancje lecznicze różnią się nieznacznie profilem bezpieczeństwa i działaniami niepożądanymi, ich działanie terapeutyczne jest równe. Silodosyna i prazosyna nie są rekomendowane ze względu na małą liczbę dostępnych dowodów naukowych. Starsze leki generyczne są tańszą opcją. - Leczenie złożone alfa-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy jest lepszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z powiększoną prostatą w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym oraz podniesionym poziomem PSA.</p> <p>2. Inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARIs) - Inhibitory 5-alfa-reduktazy są zalecane w prewencji dalszej progresji LUTS i w celu zredukowania ryzyka zalegania moczu i późniejszej interwencji chirurgicznej. - Nie powinny być stosowane u pacjentów bez powiększonej prostaty - Finasteryd zalecany jest przy współistniejącej hematurii.</p> <p>3. Leki antycholinergiczne Są właściwą opcją terapeutyczną dla pacjentów z dokuczliwymi LUTS, ale bez podniesionej objętości zalegającego moczu po mkcji (PVR).</p> <p>4. Fitoterapia i terapie uzupełniające Nie są rekomendowane.</p> <p><u>Terapie minimalnie inwazyjne</u></p> <p>1. Przezcewkowa ablacja igłowa (TUNA) 2. Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (TUMT)</p>
Kanada	CUA 2010	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>1. Alfa-blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulazyna) – stosowane jako I linia terapii w pacjentów z dokuczliwymi objawami choroby; stosowane leki mają taką samą efektywność kliniczną (1A) 2. Inhibitory 5-alfa reduktazy (dutasteryd, finasteryd) – leczenie pacjentów z LUTS związanym z widocznym powiększeniem prostaty >30 ml (1A) 3. Terapia złożona alfa-bloker + inhibitor 5-alfa reduktazy- badania wykazały korzystne działanie terapii złożonej w porównaniu do monoterapii (1A) 4. Leki antycholinergiczne – stosowane u pacjentów z przeszkodą podpęcherzową i nadczynnością mięśnia wypieracza pęcherza. 5. Inhibitory fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil) – nie są rekomendowane w leczeniu pacjentów z LUTS związanymi z BPH 6. Fitoterapie – mogą być stosowane jedynie jako leczenie uzupełniające. (2B)</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <p>1. Przezcewkowa resekcja prostaty (2B) 2. Prostatektomia laserowa (1-2B) 3. Przezcewkowe nacięcie prostaty 4. Otwarta prostatektomia</p> <p><u>Leczenie minimalnie inwazyjne:</u></p> <p>1. Przezcewkowa ablacja igłowa (TUNA) 2. Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (TUMT) 3. Stenty – nie są rekomendowane jako standardowa terapia</p>

Francja	HAS 2003	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Powinno być stosowane w pacjentów z powracającymi epizodami ostrego zatrzymania moczu lub przewlekłym zatrzymywaniem moczu, kamieniami w pęcherzu moczowym oraz niewydolnością nerek związana z BPH.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Przecewkowa resekcja prostaty (TURP) – złoty standard leczenia chirurgicznego BPH (B). 2.Przecewkowe nacięcie prostaty (TUIP) – rekomendowane dla pacjentów z objętością prostaty ,30-40 ml (B) 3.Otwarta prostatektomia – alternatywa dla TURP w ciężkiej postaci BPH. <p><u>Leczenie farmakologiczne</u> Powinno być włączone u pacjentów, u których występują dodatkowe komplikacje (krwiomocz, zapalenie dróg moczowych). Brak odpowiednich badań, które potwierdzałyby wyższość którejkolwiek z terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Alafa-blokery – mogą być stosowane przy LUTS związanych z BPH 2.Inh bitory 5-alfa-reduktazy –redukują poziom PSA 3.Fitoterapia-może być stosowana przy LUTS <p><u>Inne:</u> Laserowa resekcja prostaty, przecewkowa waporyzacja prostaty i przez cewkowa ablacja igłowa są obecnie poddawane ocenie i nie są zalecane poza badaniami klinicznymi.</p>
----------------	-----------------	--

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołka krokowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blokery receptorów α1-adrenergicznych; ➤ Inhibitory 5-α-reduktazy; ➤ Terapia skojarzona: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy 	<p><u>Terapia skojarzona:</u> bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy</p>	Blokery receptorów α1-adrenergicznych	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blokery receptorów α1-adrenergicznych – w leczeniu pacjentów umiarkowanymi lub ciężkimi objawami LUTS (wytyczne EAU 2012); ➤ Inhibitory 5-α-reduktazy – w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami LUTS, powiększoną prostatą (>40mL) lub podwyższonym poziomem PSA (>1,4-1,6 µg/L) (wytyczne EAU 2012) ; ➤ Terapia skojarzona: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inh bitor 5-α-reduktazy (wytyczne EAU 2012). 	Terapia z zastosowaniem Blokerów receptorów α1-adrenergicznych

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blokery receptorów α1-adrenergicznych (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, silodasyna); ➤ Inhibitory 5-α-reduktazy (finasteryd, dutasteryd); ➤ Terapia skojarzona: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy (tamsulozyna, finasteryd, inne alfa blokery + finasteryd) 	<p>Częściowe zastąpienie dotychczas stosowanych alfa blokerów uroselektywnych + finasteryd w oddzielnych preparatach</p>	<p>Lek blokujący receptory α1-adrenergiczne łącznie z finasterydem w preparatach generycznych</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy typu 1 i 2</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy typu 1 i 2</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blokery receptorów α1-adrenergicznych; ➤ Inhibitory 5-α-reduktazy; ➤ Terapia skojarzona: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy 	<p><u>Terapia skojarzona:</u> bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy</p>	<p>Finasteryd w Polsce jest dostępny w postaci oryginalnej i generycznej jako lek refundowany. Blokery receptorów α1-adrenergicznych również są dostępne w Polsce w postaci oryginalnej i generycznej również jako leki refundowane. Najtańszą technologią o podobnym działaniu do Duodartu® będzie podawanie łącznie jednego z generycznych α1-blokerów w połączeniu z generycznym finasterydem.</p>	<p>Ponieważ połączenie finasterydu z jednym z α1-blokerów jest jedyną technologią leczenia skojarzonego dostępną w Polsce, oceniana jest tylko jej skuteczność jako jedynek dostępnej technologii.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy typu 1 i 2 (wg. zaleceń Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 roku oraz Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2013 roku, obydwie technologie – dutasteryd z α1-blokerem lub finasteryd z α1-blokerem są uznawane za równoważne w leczeniu skojarzonym objawów LUTS w przebiegu BPH.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blokery receptorów α1-adrenergicznych; ➤ Inhibitory 5-α-reduktazy; ➤ Terapia skojarzona: bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy 	<p><u>Terapia skojarzona:</u> bloker receptorów α1-adrenergicznych + inhibitor 5-α-reduktazy</p>	<p>Finasteryd w Polsce jest dostępny w postaci oryginalnej i generycznej również są dostępne w Polsce w postaci oryginalnej i generycznej również jako leki refundowane. Najtańszą technologią o podobnym działaniu do Duodartu® będzie podawanie łącznie jednego z generycznych α1-blokerów w połączeniu z generycznym finasterydem.</p>	<p>Połączenie finasterydu z jednym z α1-blokerów jest jedyną technologią leczenia skojarzonego dostępną w Polsce, oceniana jest tylko jej skuteczność jako jedynek dostępnej technologii.</p>	<p>Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2012 roku oraz Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2013 roku, obydwie technologie, tzn.: podawanie dutasterydu z α1-blokerem lub finasterydu z α1-blokerem są uznawane za równoważne w leczeniu skojarzonym objawów LUTS w przebiegu BPH. Leczenie skojarzone powinno być stosowane w pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami LUTS, z powiększonym gruczołkiem krokowym z powodu łagodnego przerostu > 40 cm³, oraz osłabionym przepływem cewkowym Qmax i stężeniem</p>

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

										PSA > 1,5 ng/ml.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu średnich i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2013 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Alfuzosinum - Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Alfuzosinum	Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990746576	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	22,68	30,64	30,64	Przerost gruczołu krokowego	ryczałt	4,27
Alfuzosinum	AlfuLEK 10, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990609246		35,64	44,38	34,75		ryczałt	13,9
Alfuzosinum	Alfuzostad, tabl. dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl.	5909990619580		23,76	31,78	31,78		ryczałt	4,27
Alfuzosinum	Alugen 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl.	5909990037933		23,76	31,78	31,78		ryczałt	4,27
Alfuzosinum	Dalfaz, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990681211		15,12	18,57	8,69		ryczałt	13,08
Alfuzosinum	Dalfaz SR 5, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990812714		11,88	15,83	11,58		ryczałt	7,45
Alfuzosinum	Dalfaz Uno, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990837816		35,64	44,38	34,75		ryczałt	13,9
Alfuzosinum	Kofuzin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990718337		24,3	32,36	32,36		ryczałt	4,27
Doxazosinum - Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl. , 1 mg	30 tabl.	5909990969517	76.0, Leki	15,66	18,64	6,52	Przerost gruczołu	ryczałt	15,32

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Doxazosinum	Apo-Doxan 2, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990969616	stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa- adrenergiczne	18,68	23,34	13,03	krokowego	ryczałt	13,51
Doxazosinum	Apo-Doxan 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990969715		23,35	30,33	26,06		ryczałt	7,47
Doxazosinum	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410		20,31	27,11	26,06		ryczałt	4,25
Doxazosinum	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl.	5909990431519		57,24	69,27	52,12		ryczałt	23,55
Doxazosinum	Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990037957		20,25	27,04	26,06		ryczałt	4,18
Doxazosinum	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990790951		20,09	26,87	26,06		ryczałt	4,01
Doxazosinum	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	5909990884582		60,26	74,53	74,53		ryczałt	9,6
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990854318		23,98	27,46	6,52		ryczałt	24,14
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990854417		28,08	33,31	13,03		ryczałt	23,48
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990854516		32,4	39,92	26,06		ryczałt	17,06
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990484911		20,37	23,62	6,52		ryczałt	20,3
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990485017		23,98	28,97	13,03		ryczałt	19,14
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909990485116		26,24	33,38	26,06		ryczałt	10,52
Doxazosinum	Doxonex, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909991149611		13,93	18,32	13,03		ryczałt	8,49
Doxazosinum	Doxonex, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909991149710		27,86	35,1	26,06		ryczałt	12,24
Doxazosinum	Kamiren, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990491315		27	32,17	13,03		ryczałt	22,34
Doxazosinum	Kamiren, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990491414	27,32	34,53	26,06	ryczałt	11,67		

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Doxazosinum	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571		27,7	34,94	26,06		ryczałt	12,08
Doxazosinum	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820		38,88	49,81	49,81		ryczałt	6,4
Doxazosinum	Prostatic 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905416		9,72	12,34	6,52		ryczałt	9,02
Doxazosinum	Prostatic 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905515		15,66	20,15	13,03		ryczałt	10,32
Doxazosinum	Prostatic 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905614		27,43	34,66	26,06		ryczałt	11,8
Doxazosinum	Zoxon 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320		20,52	23,79	6,52		ryczałt	20,47
Doxazosinum	Zoxon 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903429		19,98	24,73	13,03		ryczałt	14,9
Doxazosinum	Zoxon 4, tabl. , 4 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267		62,64	77,04	77,04		ryczałt	9,6
Doxazosinum	Zoxon 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511		24,3	31,33	26,06		ryczałt	8,47
Doxazosinum - Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń										
Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl. , 1 mg	30 tabl.	5909990969517	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	15,66	18,64	6,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,08
Doxazosinum	Apo-Doxan 2, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990969616		18,68	23,34	13,03		30%	14,22
Doxazosinum	Apo-Doxan 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990969715		23,35	30,33	26,06		30%	12,09
Doxazosinum	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990431410		20,31	27,11	26,06		30%	8,87
Doxazosinum	Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 tabl.	5909990431519		57,24	69,27	52,12		30%	32,79
Doxazosinum	Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990037957		20,25	27,04	26,06		30%	8,8
Doxazosinum	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	5909990790951		20,09	26,87	26,06		30%	8,63

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Doxazosinum	Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	5909990884582	60,26	74,53	74,53	30%	22,36
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854318	23,98	27,46	6,52	30%	22,9
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854417	28,08	33,31	13,03	30%	24,19
Doxazosinum	Doxanorm, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990854516	32,4	39,92	26,06	30%	21,68
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484911	20,37	23,62	6,52	30%	19,06
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485017	23,98	28,97	13,03	30%	19,85
Doxazosinum	Doxar, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990485116	26,24	33,38	26,06	30%	15,14
Doxazosinum	Doxonex, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149611	13,93	18,32	13,03	30%	9,2
Doxazosinum	Doxonex, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991149710	27,86	35,1	26,06	30%	16,86
Doxazosinum	Kamiren, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990491315	27	32,17	13,03	30%	23,05
Doxazosinum	Kamiren, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990491414	27,32	34,53	26,06	30%	16,29
Doxazosinum	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990022571	27,7	34,94	26,06	30%	16,7
Doxazosinum	Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	5909991013820	38,88	49,81	49,81	30%	14,94
Doxazosinum	Prostatic 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905416	9,72	12,34	6,52	30%	7,78
Doxazosinum	Prostatic 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905515	15,66	20,15	13,03	30%	11,03
Doxazosinum	Prostatic 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990905614	27,43	34,66	26,06	30%	16,42
Doxazosinum	Zoxon 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990903320	20,52	23,79	6,52	30%	19,23
Doxazosinum	Zoxon 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3	5909990903429	19,98	24,73	13,03	30%	15,61

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

		blist.po 10 szt.)								
Doxazosinum	Zoxon 4, tabl. , 4 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990080267		62,64	77,04	77,04		30%	23,11
Doxazosinum	Zoxon 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990903511		24,3	31,33	26,06		30%	13,09
Tamsulosinum - Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Tamsulosinum	Apo-Tamis, kaps., 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990045006	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	20,3	27,1	26,06	Przerost gruczołu krokowego	ryczałt	4,24
Tamsulosinum	Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565894		19,7	26,45	26,06		ryczałt	3,59
Tamsulosinum	Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl.	5909990894598		20,3	27,1	26,06		ryczałt	4,24
Tamsulosinum	Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573585		19,69	26,44	26,06		ryczałt	3,58
Tamsulosinum	Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 kaps. (9 blist.po 10 szt.)	5909990573592		63,18	77,62	77,62		ryczałt	9,6
Tamsulosinum	Omnice 0,4, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990716418		34,56	42,21	26,06		ryczałt	19,35
Tamsulosinum	Omnice Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 miligram	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990219070		36,72	44,5	26,06		ryczałt	21,64
Tamsulosinum	Omsal 0,4 mg , kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990586196		18,36	25,03	25,03		ryczałt	3,2
Tamsulosinum	Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573257		20,28	27,08	26,06		ryczałt	4,22
Tamsulosinum	Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048007		19,33	26,06	26,06		ryczałt	3,2
Tamsulosinum	Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990044382		18	24,66	24,66		ryczałt	3,2

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Tamsulosinum	TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	5909990980451		19,66	26,42	26,06		ryczałt	3,56
Tamsulosinum	TamsuLEK, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570386		20,52	27,32	26,06		ryczałt	4,46
Tamsulosinum	Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565948		19,69	26,44	26,06		ryczałt	3,58
Tamsulosinum	Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 kaps. (9 blist.po 10)	5909990565962		56,65	70,69	70,69		ryczałt	9,6
Tamsulosinum	Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990570690		19,87	26,63	26,06		ryczałt	3,77
Tamsulosinum	Tamsugen 0,4mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps.	5909990570706		39,74	50,72	50,72		ryczałt	6,4
Tamsulosinum	Tamsunorm, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990843602		18,9	25,61	25,61		ryczałt	3,2
Tamsulosinum	Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps.	5909990430895		31,71	39,18	26,06		ryczałt	16,32
Tamsulosinum	Tanyz ERAS, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 tabl.	5909990847808		18,36	25,03	25,03		ryczałt	3,2
Tamsulosinum	Tanyz Eras, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	60 szt.	5909990847822		38,88	49,81	49,81		ryczałt	6,4
Tamsulosinum	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566068		20,93	27,77	26,06		ryczałt	4,91
Tamsulosinum	Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	5909990566075		40,95	52	52		ryczałt	6,4
Tamsulosinum	Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 tabl.	5909990566280		21,6	28,47	26,06		ryczałt	5,61

Terazosinum- Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 2 mg	28 tabl.	5909990767816	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	32,09	36,81	9,73	Przerost gruczołu krokowego	ryczałt	30,28
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990767915		35,64	43,1	24,32		ryczałt	21,98
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 10 mg	28 tabl.	5909990768011		66,96	79,21	48,65		ryczałt	36,53
Terazosinum	Kornam, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484119		23,76	28,14	10,42		ryczałt	20,92
Terazosinum	Kornam, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484317		32,94	40,49	26,06		ryczałt	17,63
Terazosinum- Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń										
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 2 mg	28 tabl.	5909990767816	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	32,09	36,81	9,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990767915		35,64	43,1	24,32		30%	26,08
Terazosinum	Hytrin, tabl. , 10 mg	28 tabl.	5909990768011		66,96	79,21	48,65		30%	45,16
Terazosinum	Kornam, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484119		23,76	28,14	10,42		30%	20,85
Terazosinum	Kornam, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990484317		32,94	40,49	26,06		30%	22,25
Finasteridum- Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Finasteridum	Androster, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990055470	77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy	23,76	31,46	31,46	Przerost gruczołu krokowego	ryczałt	3,2
Finasteridum	Androster, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	5909990906154		70,2	86,47	86,47		ryczałt	9,6
Finasteridum	Antiprost, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990067770		23,98	31,7	31,46		ryczałt	3,44
Finasteridum	Antiprost, tabl. powl., 5 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	5909990067787		88,19	106,18	104,87		ryczałt	11,98
Finasteridum	Apo-Fina, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990048670		24,84	32,61	31,46		ryczałt	4,35
Finasteridum	Finagen, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990692781		22,68	30,07	29,36		ryczałt	3,91
Finasteridum	Finamef, Finasteryd Teva, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990713127		23,76	31,46	31,46		ryczałt	3,2

w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Finasteridum	Finamef, Finasteryd Teva, tabl. powl., 5 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990713141		71,28	87,61	87,61		ryczałt	9,6
Finasteridum	Finanorm, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990670130		31,32	39,48	31,46		ryczałt	11,22
Finasteridum	Finaran, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990082391		30,24	38,33	31,46		ryczałt	10,07
Finasteridum	Finaride, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991069315		21,6	29,17	29,17		ryczałt	3,2
Finasteridum	Finaster, tabl. powl., 5 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990811045		74,52	91,05	91,05		ryczałt	9,6
Finasteridum	Finaster, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991151218		25,81	33,63	31,46		ryczałt	5,37
Finasteridum	Finasterid Stada, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990055098		22,68	30,32	30,32		ryczałt	3,2
Finasteridum	Finpros, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	5909991025595		46,44	58,76	58,76		ryczałt	6,4
Finasteridum	Finpros 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990017973		21,59	29,16	29,16		ryczałt	3,2
Finasteridum	Finxta, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990050895		25,9	33,48	29,36		ryczałt	7,32
Finasteridum	Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990017997		24,84	32,61	31,46		ryczałt	4,35
Finasteridum	Lifin, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990586158		42,98	51,59	29,36		ryczałt	25,43
Finasteridum	Penester, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990077267		22,63	30,26	30,26		ryczałt	3,2
Finasteridum	Penester, tabl. powl., 5 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990077274		74,52	91,05	91,05		ryczałt	9,6
Finasteridum	Proscar, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990362110		28,36	36,08	29,36		ryczałt	9,92
Finasteridum	Symasteride, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990074105		21,39	28,95	28,95		ryczałt	3,2
Finasteridum	Ulgafen, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990057870		25,92	33,75	31,46		ryczałt	5,49
Finasteridum	Zasterid, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991053710		23,76	31,21	29,36		ryczałt	5,05

Tabela 10. Inne, nier refundowane produkty lecznicze stosowane w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej – data dostępu: 24.07.2013 r. oraz Informatora o Lekach MZ – data dostępu: 24.07.2013 r.)

Subst. czynna	Nazwa, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Sildosinum						
Silodosinum	Urorec, 4 mg	30 kaps.	5391519921029	RECORDATI IRELAND LTD, IRLANDIA	100%	30.45
Silodosinum	Urorec, 8mg	30 kaps.	5391519921036	RECORDATI IRELAND LTD, IRLANDIA	100%	60.90
Silodosinum	Silodyx, 4mg	5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kaps.	Brak	RECORDATI IRELAND LTD,	100%	Brak danych
Silodosinum	Silodyx, 8mg	5, 10, 20, 30, 50, 90, 100 kaps.	Brak	RECORDATI IRELAND LTD,	100%	Brak danych
Dutasteridum						
Dutasteridum	Avodart, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.),	5909990015368	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	100%	137,58
Dutasteridum	Avodart, 0,5 mg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.),	5909990569342	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	100%	Brak danych
Dutasteridum	Avodart, 0,5 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.),	5909990639939	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	100%	Brak danych
Dutasteridum	Avodart, 0,5 mg	90 kaps. (9 blist.po 10 szt.),	5909990015375	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	100%	Brak danych
Dutasteridum	Avodart, 0,5 mg	10 kaps. (blister.),	5909990015351	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA	100%	Brak danych

Dodatkowo w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty stosuje się również fitofarmaceutyki (mepartrycyna - *meparitin*, wyciąg z boczni piłkowanej – *serenoa repens extract*, *sabalıs serrulatae extract*, wyciąg ze śliwy afrykańskiej – *pygeum africanum extract*)²

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla terapii skojarzonej składającej się z połączenia dutasteredu oraz tamsulozyny w populacji pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w analizie wnioskodawcy wskazano jeden inny schemat terapii skojarzonej (połączenie finasterydu z tamsulozyną) oraz 2 leki stosowane w monoterapii. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 finasteryd + tamsulozyna	➤ przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej Duodartu® z efektywnością kliniczną terapii z udziałem innego leku z grupy	Brak uwag

² Indeks leków MP: <http://indeks.mp.pl/find.php?kind=atc&id=G04CX>, data dostępu 24.07.2013 r.

	<p>inhibitorów 5-α-reduktazy w połączeniu/skojarzeniu z blokerem receptora α-adrenergicznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ najczęściej stosowanym schematem wg danych IMS jest finasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną [redacted]; ➤ zarówno finasteryd jak i tamsulozyna są objęte refundacją we wskazaniu: łagodny rozrost gruczołu krokowego; ➤ wybór tamsulozyny spośród grupy blokerów receptora α-adrenergicznego z powodu uroselektywności oraz lepszego profilu bezpieczeństwa. 	
<p>Komparator 2 tamsulozyna w monoterapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ porównanie ocenianej interwencji z substancjami czynnymi wchodzącymi w jej skład, stosowanymi w monoterapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami LUTS związanymi z BPH; ➤ wybór tamsulozyny jako komparatora dodatkowo umotywowany jest najwyższym średnim procentowym udziałem preparatów zawierających ww. substancję czynną w leczeniu BPH. 	<p>Wyższa skuteczność kliniczna stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią została potwierdzona w badaniach i często jest przytaczana w wytycznych klinicznych. Ponadto w wytycznych klinicznych zawierających algorytmy postępowania, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej w przypadku spełnienia przez pacjenta określonych kryteriów (np. w wytycznych EAU 2012 Terapia skojarzona: α1-bloker + inhibitor 5-α-reduktazy rekomendowana jest w terapii długoterminowej u mężczyzn ze <u>średnimi do ciężkich objawami LUTS, powiększoną prostatą (> 40ml) oraz zmniejszonym maksymalnym przepływem cewkowym</u>), podczas gdy monoterapia może być wdrożona przy manifestowanych innych objawach (np. w wytycznych EAU 2012 rekomenduje się stosowanie blokerów receptorów α1 wśród pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS, natomiast inhibitory 5-α-reduktazy powinny być stosowane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS oraz z powiększonym gruczołem krokowym (>40 ml) lub z podwyższonym stężeniem PSA (>1,4 – 1,6 μg/l)).</p>
<p>Komparator 3 dutasteryd w monoterapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ porównanie ocenianej interwencji z substancjami czynnymi wchodzącymi w jej skład, stosowanymi w monoterapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami LUTS związanymi z BPH. 	

Proponowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie w ramach leczenia farmakologicznego leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych, a także z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy. W wytycznych HAS 2003 nie wskazuje się na wyższość którejkolwiek z terapii, brakuje również odniesienia do stosowania terapii skojarzonej. W pozostałych odnalezionych wytycznych podkreśla się wyższą skuteczność stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapiami. Mimo nieznacznych różnic pomiędzy wskazaniami do stosowania leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych, leków z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy oraz terapii skojarzonej, w wytycznych wskazuje się na zasadność włączenia terapii skojarzonej dopiero w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię lub też w przypadku występowania nasilonych objawów przy istniejącym znacznym powiększeniu prostaty (w niektórych rekomendacjach wskazuje się również na podniesiony poziom PSA).

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, niemniej jednak w odniesieniu do wytycznych klinicznych i opinii eksperckich, wydaje się, że najprawdopodobniej technologią, która zostanie zastąpiona, jest terapia skojarzona. Biorąc pod uwagę dane sprzedażowe przedstawione przez wnioskodawcę, można stwierdzić, że wybór finasterydu w połączeniu z tamsulozyną, jako komparatora jest zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 9 przeglądów systematycznych (*Keating 2012, Spatafora 2012, Djavan 2011, Gacci 2011, Wilt 2009, Wilt 2010, Hollingsworth 2010, Greco 2008, Keam 2008*), które zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo terapii złożonej dutasteryd + tamsulosyna w leczeniu łagodnego przerostu prostaty (BPH). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z datą wyszukiwania do 04.06.2013 roku. W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy. Na potrzeby analizy weryfikacyjnej przeprowadzonej przez analityków AOTM wykluczono przeglądy *Gacci 2011* i *Wilt 2009, Wilt 2010* ze względu na niezgodność ze schematem PICO. W przeglądzie *Gacci 2011* skoncentrowano się na związku pomiędzy dysfunkcjami seksualnymi, a różnymi rodzajami leczenia LUTS w przebiegu BPH. W przeglądzie tym oceniano wpływ leczenia BPH antagonistami α_1 -adrenergicznego, a także inhibitorami 5- α -reduktazy, nie oceniano jednak terapii skojarzonej. W przeglądzie systematycznym *Wilt 2009* oraz jego aktualizacji *Wilt 2010* oceniano szkody i korzyści płynące ze stosowania inhibitorów 5- α -reduktazy w prewencji raka prostaty. Jakkolwiek autorzy przeglądu konkludują, że stosowanie inhibitorów 5- α -reduktazy zmniejsza ryzyko zdiagnozowania raka prostaty wśród mężczyzn regularnie poddawanych screeningowi, głównym celem przeglądu nie była ocena terapii skojarzonej. Do przeglądu włączono jedną publikację oceniającą terapię skojarzoną (badanie CombAT, w którym oceniano stosowanie Dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną). W Tabeli 11 przedstawiono wyniki 6-u z 9-u przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną terapii złożonej dutasteryd + tamsulosyna w BPH.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Djavan 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Cel: Działanie terapii złożonej na wyniki leczenia w BPH: zastosowanie kliniczne dutasteredu i tamsulosyny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do stycznia 2011</p>	<p>Populacja: Mężczyźni ze średnim/ciężkim BPH i powiększoną prostatą</p> <p>Interwencja: DUT+TAM</p> <p>Komparatory: DUT; TAM</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana IPSS od linii bazowej (po 2 latach) - AUR (po 4 latach) - konieczność zabiegu chirurgicznego (po 4 latach) <p>Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT (w tym 1 oceniające DUT+TAM - CombAT)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Wyniki jak w przeglądzie <i>Keating 2012</i>; opisano tylko 1, to samo badanie CombAT</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p><u>Terapia złożona DUT+TAM u pacjentów ze średnimi lub ciężkimi LUTS jest zalecana.</u> Zmniejsza ryzyko progresji choroby, ostrego zatrzymania moczu i ryzyka interwencji chirurgicznej związanej z BPH. Dostępne dane sugerują, że terapia ta wiąże się także z lepszą redukcją symptomów i większym zadowoleniem pacjenta. Może także wpłynąć na wyższy <i>compliance</i> i lepsze wyniki leczenia.</p>
<p>Keam 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Cel: Dutasteryd – przegląd zastosowania w leczeniu chorób</p>	<p>Populacja: Mężczyźni ze średnim/ciężkim BPH i powiększo</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT (SMART-1 i CombAT)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z IPSS\geq20 punktów, leczonych DUT+TAM, przerwanie stosowania TAM po 6 miesiącach powodowało pogorszenie symptomów <p>Pozostałe wyniki jak w przeglądzie <i>Keating 2012</i>; opisano tylko 1, to samo badanie</p>

<p>ia: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>prostaty. (w tym terapii duta steryd+tamsolusyna)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami: do 8.02.2008 r.</p>	<p>na prostatą</p> <p>Interwencja: DUT+TAM</p> <p>Komparatory: DUT; TAM</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana IPSS od linii bazowej (po 2 latach) - AUR (po 4 latach) - konieczność zabiegu chirurgicznego (po 4 latach) <p>Metodyka: RCT</p>	<p>CombAT</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Wyniki badania CombAT potwierdzają obserwacje, że pacjenci z powiększoną prostatą (≥ 30 ml) i średnimi/ciężkimi LUTS mogą odnieść istotne korzyści ze stosowania terapii złożonej DUT+TAM w porównaniu z monoterapią.</p>																																																																																																																																			
<p>Keating 2012</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: Ocena właściwości farmakologicznych, skuteczności i bezpieczeństwa dutasterynu w kombinacji z tamsulosyną u pacjentów z BPH</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami: 1996 – 26.04-2012</p>	<p>Populacja: Mężczyźni ≥ 50 r.ż. ze zdiagnozowanym BPH, LUTS w stopniu średnim/ciężkim i zwiększonym ryzykiem progresji (PSA $\geq 1,5$ ng/ml i objętość prostaty ≥ 30 ml); kryteria wykluczenia: PSA ≥ 10 ng/ml, historia nowotworu prostaty, wcześniej za interwencją chirurgiczną w obrębie prostaty, epizod AUR 3 miesiące przed włączeniem do badania.</p> <p>Interwencja: DUT 0,5mg+TAM 0,4mg (n=1610)</p> <p>Komparatory: DUT 0,5mg (n=1623); TAM</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT (CombAT)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="600 987 1441 1323"> <thead> <tr> <th colspan="9">Wyniki po 2 latach</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th rowspan="2">Średnia zmiana IPSS</th> <th colspan="3">IPSS - % pacjentów z odpowiedzią</th> <th rowspan="2">Średnia zmiana MPC od linii bazowej</th> <th colspan="2">MPC - % pacjentów z odpowiedzią</th> <th rowspan="2">Średnia zmiana objętości prostaty (%)</th> </tr> <tr> <th>≥ 25 %</th> <th>≥ 2 pkt</th> <th>≥ 3 pkt</th> <th>≥ 30 %</th> <th>≥ 3 ml/s</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUT+TAM</td> <td>-6,2</td> <td>76</td> <td>77</td> <td>72</td> <td>2,4</td> <td>40</td> <td>39</td> <td>-26,9</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>-4,9</td> <td>59</td> <td>70</td> <td>65</td> <td>1,9</td> <td>36</td> <td>35</td> <td>-28</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>-4,3</td> <td>55</td> <td>68</td> <td>62</td> <td>0,9</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="600 1323 1441 1485"> <thead> <tr> <th colspan="9">Wyniki po 4 latach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUT+TAM</td> <td>-6,3</td> <td>67</td> <td>-</td> <td>71</td> <td>2,4</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-27,3</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>-5,3</td> <td>61</td> <td>-</td> <td>66</td> <td>2,0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-28,0</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>-3,8</td> <td>52</td> <td>-</td> <td>59</td> <td>0,7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+4,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>MPC – maksymalny przepływ cewkowy</p> <table border="1" data-bbox="600 1525 1441 1973"> <thead> <tr> <th colspan="9">Pojawienie się punktów końcowych po 4 latach</th> </tr> <tr> <th></th> <th>AUR lub int.chir. związana z BPH</th> <th>Progresja BPH</th> <th>Wzrost IPSS ≥ 4 punktów</th> <th>Nietrzymanie moczu</th> <th>Powracające zapalenia dróg moczowych/pęcherza</th> <th>Niewydolność nerek związana z BPH</th> <th>AUR</th> <th>Int.chir. związana z BPH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUT+TAM</td> <td>4,2</td> <td>12,6</td> <td>8,6</td> <td>3,0</td> <td>0,2</td> <td>0,06</td> <td>2,2</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>5,2</td> <td>17,8</td> <td>13,1</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> <td>0,1</td> <td>2,7</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>11,9</td> <td>21,5</td> <td>14,</td> <td>0,3</td> <td>0,3</td> <td>0,4</td> <td>6,8</td> <td>7,8</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki po 2 latach									Interwencja	Średnia zmiana IPSS	IPSS - % pacjentów z odpowiedzią			Średnia zmiana MPC od linii bazowej	MPC - % pacjentów z odpowiedzią		Średnia zmiana objętości prostaty (%)	≥ 25 %	≥ 2 pkt	≥ 3 pkt	≥ 30 %	≥ 3 ml/s	DUT+TAM	-6,2	76	77	72	2,4	40	39	-26,9	DUT	-4,9	59	70	65	1,9	36	35	-28	TAM	-4,3	55	68	62	0,9	29	27	0	Wyniki po 4 latach									DUT+TAM	-6,3	67	-	71	2,4	-	-	-27,3	DUT	-5,3	61	-	66	2,0	-	-	-28,0	TAM	-3,8	52	-	59	0,7	-	-	+4,6	Pojawienie się punktów końcowych po 4 latach										AUR lub int.chir. związana z BPH	Progresja BPH	Wzrost IPSS ≥ 4 punktów	Nietrzymanie moczu	Powracające zapalenia dróg moczowych/pęcherza	Niewydolność nerek związana z BPH	AUR	Int.chir. związana z BPH	DUT+TAM	4,2	12,6	8,6	3,0	0,2	0,06	2,2	2,4	DUT	5,2	17,8	13,1	0,3	0,3	0,1	2,7	3,5	TAM	11,9	21,5	14,	0,3	0,3	0,4	6,8	7,8
Wyniki po 2 latach																																																																																																																																						
Interwencja	Średnia zmiana IPSS	IPSS - % pacjentów z odpowiedzią			Średnia zmiana MPC od linii bazowej	MPC - % pacjentów z odpowiedzią		Średnia zmiana objętości prostaty (%)																																																																																																																														
		≥ 25 %	≥ 2 pkt	≥ 3 pkt		≥ 30 %	≥ 3 ml/s																																																																																																																															
DUT+TAM	-6,2	76	77	72	2,4	40	39	-26,9																																																																																																																														
DUT	-4,9	59	70	65	1,9	36	35	-28																																																																																																																														
TAM	-4,3	55	68	62	0,9	29	27	0																																																																																																																														
Wyniki po 4 latach																																																																																																																																						
DUT+TAM	-6,3	67	-	71	2,4	-	-	-27,3																																																																																																																														
DUT	-5,3	61	-	66	2,0	-	-	-28,0																																																																																																																														
TAM	-3,8	52	-	59	0,7	-	-	+4,6																																																																																																																														
Pojawienie się punktów końcowych po 4 latach																																																																																																																																						
	AUR lub int.chir. związana z BPH	Progresja BPH	Wzrost IPSS ≥ 4 punktów	Nietrzymanie moczu	Powracające zapalenia dróg moczowych/pęcherza	Niewydolność nerek związana z BPH	AUR	Int.chir. związana z BPH																																																																																																																														
DUT+TAM	4,2	12,6	8,6	3,0	0,2	0,06	2,2	2,4																																																																																																																														
DUT	5,2	17,8	13,1	0,3	0,3	0,1	2,7	3,5																																																																																																																														
TAM	11,9	21,5	14,	0,3	0,3	0,4	6,8	7,8																																																																																																																														

		<p>0,4mg(n=1611) Punkty końcowe: - zmiana IPSS od linii bazowej (po 2 latach) - AUR (po 4 latach) - konieczność zabiegu chirurgicznego (po 4 latach) Metodyka: RCT</p>	<table border="1" data-bbox="598 206 1436 459"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>AEs (%)</th> <th>Poważne AEs, prowadzące do przerwania badania (%)</th> <th>AEs związane z układem krążenia (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DUT+ TAM</td> <td>28</td> <td>6</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>21</td> <td>4</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>AE- (ang. <i>adverse events</i>) działania niepożądane Wnioski autorów przeglądu: - DUT+TAM powoduje istotne zmniejszenie IPSS w porównaniu z monoterapią TAM lub DUT(po 2 i 4 latach) - HR-QoL była istotnie większa u pacjentów otrzymujących DUT+TAM - Terapia złożona była ogólnie dobrze tolerowana u pacjentów z BPH.</p>	Interwencja	AEs (%)	Poważne AEs, prowadzące do przerwania badania (%)	AEs związane z układem krążenia (%)	DUT+ TAM	28	6	0,9	DUT	21	4	0,2	TAM	19	4	0,6
Interwencja	AEs (%)	Poważne AEs, prowadzące do przerwania badania (%)	AEs związane z układem krążenia (%)																
DUT+ TAM	28	6	0,9																
DUT	21	4	0,2																
TAM	19	4	0,6																
<p>Greco 2008 <u>Źródła finansowania:</u> W publikacji nie podano źródeł finansowania. Podano jednak informację, że osoby biorące udział w stworzeniu przeglądu otrzymały wynagrodzenie z firm: Pfizer, Eli Lilly, GSK.</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia złożonego LUTS związanych z BPH Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1976 - 2008</p>	<p>Populacja: mężczyźni z BPH Interwencja: 1. DOX+FIN 2. DUT+TAM 3. TER+FIN Komparatory: 1. DOX; FIN 2. DUT; TAM 3. TER; FIN Punkty końcowe: Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="686 846 1436 1052"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Interwencja</th> <th>Ogólna progresja choroby; RR %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">MTOPI (N=3047)</td> <td>DOX</td> <td>39% (p<0,001)</td> </tr> <tr> <td>FIN</td> <td>34% (p=0,002)</td> </tr> <tr> <td>DOX+FIN</td> <td>66% (p<0,001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>SMART: (dotyczące skuteczności leczenia najpierw terapią DUT+TAM, a następnie samym DUT). 91% pacjentów leczonych przez 36 tyg DUT+TAM oceniło swoje samopoczucie jako takie samo lub lepsze niż przed leczeniem; taką samą ocenę przedstawiło 77% pacjentów leczonych przez 24 tyg DOX+FIN a następnie 12 tyg FIN. Wyniki sugerowały, że możliwa jest kontynuacja leczenia samym DUT. PREDICT: Wyniki wykazały, że DOX i DOX+FIN wiązały się z istotną statystycznie poprawą oceny objawów wg IPSS i maksymalnego przepływu cewkowego. Nie wykazano jednak różnic między tymi terapiami. Badanie The Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group (N=1229): TER stanowi skuteczną terapię LUTS/BPH, natomiast FIN i TER+FIN nie. The Combination of Avodart and Tamsulosin Study (N=4844): Terapia złożona DUT+TAM skutkowała większym obniżeniem oceny IPSS niż monoterapie. W przypadku DUT+TAM obserwowano także istotnie częstsze występowanie działań niepożądanych (zaburzenia erekcji i ejakulacji, obniżone libido). Wnioski autorów przeglądu: - Terapia złożona może przynieść korzyści pacjentom z LUTS związanymi z BPH. - Terapia złożona może być skuteczniejsza u pacjentów z większą objętością prostaty. - Autorzy przeglądu uważają, że czas trwania badań PREDICT, SMART i The Veterans (...) był zbyt krótki aby to ocenić skuteczność terapii złożonych, ponieważ skuteczność leczenia w ich przypadku osiągnięta jest nawet po 2-3 latach terapii. Badanie The Combination of Avodart and Tamsulosin po 2 latach potwierdziło istotnie większą skuteczność leczenia złożonego w porównaniu do monoterapii.</p>	Badanie	Interwencja	Ogólna progresja choroby; RR %	MTOPI (N=3047)	DOX	39% (p<0,001)	FIN	34% (p=0,002)	DOX+FIN	66% (p<0,001)						
Badanie	Interwencja	Ogólna progresja choroby; RR %																	
MTOPI (N=3047)	DOX	39% (p<0,001)																	
	FIN	34% (p=0,002)																	
	DOX+FIN	66% (p<0,001)																	
<p>Hollingsworth 2010 <u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności terapii złożonej z alfa₁-anatanogony i 5-ARI w porównaniu z monoterapią w leczeniu łagodnego przerostu prostaty.</p>	<p>Populacja: - mężczyźni w wieku 62,5-66,2 lat - punktowa ocena objawów 15,8-17,6 - maksymalny przepływ</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT Kluczowe wyniki: Ogólne wyniki dla terapii złożonej vs monoterapia</p> <table border="1" data-bbox="598 1863 1436 2049"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wyniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Punktowa ocena objawów</td> <td>- pacjenci otrzymujący leczenie złożone zgłaszali niższą ocenę punktową objawów niż leczeni monoterapią. Po roku różnice te były jeszcze większe. - spadek oceny punktowej objawów był większy u pacjentów z większą objętością prostaty na początku terapii.</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Wyniki	Punktowa ocena objawów	- pacjenci otrzymujący leczenie złożone zgłaszali niższą ocenę punktową objawów niż leczeni monoterapią. Po roku różnice te były jeszcze większe. - spadek oceny punktowej objawów był większy u pacjentów z większą objętością prostaty na początku terapii.												
Punkt końcowy	Wyniki																		
Punktowa ocena objawów	- pacjenci otrzymujący leczenie złożone zgłaszali niższą ocenę punktową objawów niż leczeni monoterapią. Po roku różnice te były jeszcze większe. - spadek oceny punktowej objawów był większy u pacjentów z większą objętością prostaty na początku terapii.																		

<p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1 stycznia 1993 – 31 grudnia 2008</p> <p>Interwencja: (terapia złożona) 1. TAM 0,4mg + DUT 0,5mg 2. DOX 8mg + FIN 5mg 3. TER 8mg + FIN 5mg</p> <p>Komparatory: (monoterapia) 1. TAM 0,4mg; DUT 0,5mg 2. DOX 8mg; FIN 5mg; PLC 3. TER 10mg; FIN 5mg; PLC</p> <p>Punkty końcowe: - obniżenie punktowej oceny objawów - ogólna progresja kliniczna - wzrost maksymalnego przepływu cewkowego - leczenie inwazyjne związane z BPH - przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</p> <p>Metodyka: RCT; podwójnie zaślepione</p>	<p>cewkowy 10,2-10,9 ml/s - PSA 2,2-3,0 ng/ml - objętość prostaty 38,4-55,0 ml</p>	<p>Ogólna progresja kliniczna</p> <p>Wzrost maksymalnego przepływu cewkowego</p> <p>Leczenie inwazyjne związane z BPH</p> <p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</p>	<p>- leczenie złożone redukowało ryzyko progresji o 39% w porównaniu do alfa₁-blokerów i 34% w porównaniu do 5-ARI. Po dłuższej obserwacji różnice były większe. (p<0,01)</p> <p>- po roku obserwacji leczenie złożone oraz alfa₁-blokerzy zwiększały maksymalny przepływ cewkowy w porównaniu do 5-ARI i placebo. - po 2-4 latach leczenia złożonego wzrost maksymalnego przepływu cewkowego był większy niż w przypadku monoterapii.</p> <p>- leczenie złożone i 5-ARI obniżały ryzyko leczenia inwazyjnego o odpowiednio 67% i 64% w porównaniu do placebo.</p> <p>- częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych było mniejsze niż 1% dla każdej z terapii. - zawroty głowy były zgłaszane najczęściej przez pacjentów stosujących alfa₁-bloker i leczenie złożone. - obniżenie libido zgłaszano podczas stosowania 5-ARI i terapii złożonej.</p>																							
	<p>Wyniki badania Roehrborn oceniającego TAM + DUT vs monoterapia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TAM</th> <th>DUT</th> <th>TAM+DUT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Spadek punktowej oceny objawów</td> <td>4,3±0,2</td> <td>4,9±0,2</td> <td>6,2±0,2</td> </tr> <tr> <td>Ogólna progresja kliniczna</td> <td colspan="3">Nie zgłoszono</td> </tr> <tr> <td>Wzrost maksymalnego przepływu cewkowego</td> <td>0,9±1</td> <td>1,9±1</td> <td>2,4±1</td> </tr> <tr> <td>Leczenie inwazyjne związane z BPH</td> <td colspan="3">Nie zgłoszono</td> </tr> <tr> <td>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (%)</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: - Leczenie złożone w porównaniu z monoterapią korzystnie wpływa na występowanie dolegliwości ze strony układu moczowego i maksymalny przepływ cewkowy. - Badania wykazują, że terapia złożona jest skuteczna u pacjentów z objętością prostaty powyżej 25 ml. Przy większych objętościach prostaty efekty są jeszcze korzystniejsze. Autorzy zalecają, aby leczenie złożone stanowiło I linię leczenia pacjentów z objawowym BPH i średnią-dużą prostatą. - Czas trwania terapii może mieć wpływ na wyniki leczenia. - Wprowadzenie odpowiedniego podziału pacjentów ze względu na objętość prostaty pozwoli skuteczniej określić którzy z nich odniosą największe korzyści z terapii złożonej.</p>				TAM	DUT	TAM+DUT	Spadek punktowej oceny objawów	4,3±0,2	4,9±0,2	6,2±0,2	Ogólna progresja kliniczna	Nie zgłoszono			Wzrost maksymalnego przepływu cewkowego	0,9±1	1,9±1	2,4±1	Leczenie inwazyjne związane z BPH	Nie zgłoszono			Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (%)	9	8
	TAM	DUT	TAM+DUT																							
Spadek punktowej oceny objawów	4,3±0,2	4,9±0,2	6,2±0,2																							
Ogólna progresja kliniczna	Nie zgłoszono																									
Wzrost maksymalnego przepływu cewkowego	0,9±1	1,9±1	2,4±1																							
Leczenie inwazyjne związane z BPH	Nie zgłoszono																									
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (%)	9	8	10																							
<p>Spatofora 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> GSK,</p>	<p>Cel: Stworzenie rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu LUTS</p>	<p>Populacja: mężczyźni z BPH</p> <p>Interwencja: a: 5-ARI + α₁-bloker</p> <p>Komparatory:</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT (2 – analiza skuteczności; 5 - bezpieczeństwa)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Skuteczność</p>																							

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była odpowiedź na pytanie: czy stosowanie dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną (Dodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią finasterydem w połączeniu z tamsulozyną oraz tamsulozyną i dutasterylem stosowanym w monoterapii?

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji w ramach przeglądu systematycznego, z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.

W celu identyfikacji opracowań wtórnych w analizie wnioskodawcy przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* przez *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*, *Center for Reviews and Dissemination*.

W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano bazy: *Cochrane*, *Pubmed*, *EMBASE*. Przeszukano również rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrial.gov>.

Przeszukane zasoby są zgodne z rekomendowanymi przez AOTM.

Strategia wyszukiwania dla baz *Medline* przez *Pubmed*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz *Center for Reviews and Dissemination* została zbudowana poprawnie dla przedstawionego celu analizy. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Wyszukiwanie publikacji na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono w dniu 07.03.2013 r. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 22.03.2013 r. Selekcja badań wtórnych jak i pierwotnych była prowadzona niezależnie przez 2 analityków. Wyszukiwanie kontrolne Agencji, miało miejsce w dniu 04.06.2013 r., obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne *Medline* *via* *Pubmed*, *Embase*, *Cochrane Library*. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy.

Ze względu na ograniczenia metodologiczne, a także ze względu na krótki okres obserwacji w jednym badaniu bezpośrednio porównującym dutasteryd i tamsulozynę z finasterydem i tamsulozyną, analitycy Agencji zdecydowali się na przeprowadzenie wyszukiwania publikacji, z zastosowaniem prostej, swoistej strategii, pozwalającego na porównanie pośrednie. W tym celu, w dniu 26.07.2013 r. przeszukano 3 główne bazy bibliograficzne (*Medline* *via* *Pubmed*, *Embase*, *Cochrane Library*) z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *finasteride*, *tamsulosin*, *benign prostatic hyperplasia*. W odniesieniu do populacji, metodyki i punktów końcowych zastosowano takei same kryteria włączenia jak w analizie klinicznej wnioskodawcy. W odniesieniu do interwencji i komparatora – poszukiwano badań, w których porównywano stosowanie finasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną z monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny. Dodatkowo zastosowano ograniczenie dotyczące okresu obserwacji w badaniu – badania uwzględniające okres obserwacji dłuższy niż 24 tygodnie. Nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego. Strategia wyszukiwania wraz ze schematem selekcji publikacji zostały przedstawione w załączniku 7.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	Nieadekwatna populacja, niezgodna z ChPL dla preparatu Duodart®	W kryteriach włączenia została uwzględniona nieco szersza populacja, niż populacja podana we wniosku o objęcie refundacją, tj. pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40 ml potwierdzonej badaniem USG.
Interwencja	Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną; zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny (odpowiednik 0,367 mg tamsulozyny) stosowana doustnie raz dziennie; dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (na podstawie badania biorównoważności <i>Cai 2010</i>), zalecane dawki to 0,5 mg dutasterynu i 0,4 mg tamsulozyny.	Nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku	
Komparatory	1) finasteryd w połączeniu/skojarzeniu z tamsulozyną, zalecane dawki to 5 mg finasterydu oraz 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny przyjmowane doustnie raz dziennie oddzielnie lub w postaci jednej kapsułki; 2) tamsulozyna podawana doustnie raz dziennie, w dawce 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny; 3) dutasteryd podawany doustnie, raz dziennie w dawce 0,5 mg	Brak adekwatnej grupy kontrolnej.	Do komparatorów zakwalifikowano poza terapią skojarzoną również tamsulozynę podawaną w monoterapii jak i dutasteryd podawany w monoterapii. Z wytycznych klinicznych wynika, że monoterapię można włączyć wcześniej (przy mniejszej ilości objawów) niż terapię skojarzoną.
Punkty końcowe	Objawy związane z BPH: ocena nasilenia objawów z użyciem kwestionariusza AUA-SI lub IPSS, epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR), konieczność interwencji chirurgicznej z powodu BPH, wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH, objętość gruczołu krokowego, maksymalny przepływ cewkowy (Qmax), bezpieczeństwo (rezygnacja oraz zdarzenia niepożądane).	Nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki.	Poprawność zdefiniowanych punktów końcowych określono na podstawie problemu zdrowotnego oraz na podstawie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w kilku przeglądach systematycznych <i>The Cochrane Collaboration</i> odnoszących się do leczenia BPH. W przeglądach systematycznych <i>Wilt 2008a</i> oraz <i>Wilt 2011</i> oceniano następujące punkty końcowe: wynik w skali IPSS, specyficzne objawy urologiczne, miary urodynamiczne (definiowane jako maksymalny przepływ cewkowy, średni przepływ cewkowy, zaleganie moczu, zmiany rozmiarów prostaty, nokturia), całkowita ocena stanu zdrowia pacjenta, działania niepożądane, wykluczenia z leczenia. W przeglądzie systematycznym <i>Wilt 2008b</i> jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto wyn ki w skali IPSS lub ogólną ocenę nasilenia objawów. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły wyników związanych ze specyficznymi objawami ze strony układu moczowego (nokturia, pilność potrzeby oddania moczu, częstota, niezdecydowanie), maksymalny oraz średni przepływ cewkowy, objętość prostaty, działania niepożądane, wykluczenia/utrata z badania. W przeglądzie systematycznym <i>Tacklind 2012</i> zastosowano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe: zmiany wyników w skali IPSS – zmiana istotna

			klinicznie została określona jako zmiana wyniku podstawowego o 4 punkty. Drugorzędowe punkty końcowe: progresja BPH (definiowana jako: podwyższenie wyniku w skali IPSS przynajmniej o 4 punkty w stosunku do wyn. ku wyjściowego lub wystąpienie ostrego zatrzymania moczu lub konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego), maksymalny przepływ cewkowy, rozmiar prostaty, objętość moczu zalegająca w pęcherzu po mikcji, nokturia, jakość życia, zdarzenia niepożądane.
Typ badań	Badania <i>head-to-head</i> typu RCT	Badania wtórne; publikacje dostępne w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy. Nieadekwatny projekt badania (np. zaprojektowane jedynie do oceny bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji lub zaprojektowane w celu oceny wpływu wycofania tamsulozyny ze schematu skojarzonego).	
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.	-	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną vs. stosowanie finasterydu w połączeniu z tamsulozyną (opisane w publikacji *Mohanty 2006*) oraz
- 1 badanie (CombAT) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną vs. monoterapia z zastosowaniem dutasteredu lub vs. monoterapia z zastosowaniem tamsulozyny. Badanie to zostało opisane w 17 publikacjach, jednak do w analizie klinicznej wnioskodawcy wyniki były ekstrahowane z 9 publikacji: *Barkin 2009*, *Becher 2009*, *Montorsi 2010*, *Roehrborn 2008*, *Roehrborn 2010*, *Roehrborn 2011*, *Siami 2007*, *protokół badania ze strony www.clinicaltrials.gov*, *protokół badania z rejestru badań klinicznych GSK*. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie podano przyczyny nie uwzględnienia wyników z pozostałych 8 publikacji: *Black 2009*, *Chung 2009*, *Chung 2012*, *Haillot 2011*, *Montorsi 2010*, *Montorsi 2011*, *Roehrborn 2009*, *Roehrborn 2012*.

Badanie *Mohanty 2006* było 2-ramienną randomizowaną próbą kliniczną, bez zaślepienia. Pomiędzy styczniem 2004 roku, a grudniem 2005 roku, spośród pacjentów przebywających na oddziale urologicznym szpitala *Medical College and Safdarjang Hospital*, włączono 105 pacjentów z objawami BPH, którzy znajdowali się w wieku pomiędzy 40-80 lat i nie mieli wskazań do wykonania operacji. Pacjenci zostali podzieleni na grupę A (53 pacjentów) – otrzymującą tamsulozynę (0,4 mg) + finasteryd (5 mg) oraz grupę B (52 pacjentów) – otrzymującą tamsulozynę (0,4 mg) + dutasteryd (0,5 mg) raz na dobę, wieczorem, doustnie, nieprzerwanie przez 6 miesięcy. Charakterystyka demograficzna obu grup była podobna. U pacjentów mierzono wyniki związane z parametrami życiowymi (ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, tętno), ze skalą IPSS, funkcjonowanie seksualnym, rozmiarami prostaty, badaniem uroflowometrycznym, poziomem PSA, zalegającą objętością w pęcherzu po oddaniu moczu, funkcjonowaniem wątroby. Wyniki w obu grupach były oceniane w 2, 4, 8, 12, 24 tygodniu. Rejestrowano wszelkie działania niepożądane. W badaniu podano informacje o utracie pacjentów, jednak nie podano przyczyny. Ostatecznie analizowano wyniki 100 pacjentów (analiza *per protocol*). W badaniu tym oceniano punkty końcowe zgodne z kryteriami włączenia, poza jednym punktem – konieczności interwencji chirurgicznej z powodu BPH. Mimo tego, iż w badaniu oceniano epizody ostrego zatrzymania moczu, ze względu na krótki czas obserwacji (24 tygodnie), nie zaobserwowano ani jednego takiego zdarzenia.

Ze względu na uznanie braku konieczności porównywania stosowania dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną z monoterapią z zastosowaniem dutasteredu lub z monoterapią z zastosowaniem

tamsulozyny, analitycy Agencji odstąpili od weryfikacji tej części analizy wnioskodawcy. Niemniej jednak, analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera wyniki odnoszące się do porównania skuteczności stosowania dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną vs. monoterapia z zastosowaniem dutasterytu lub vs. monoterapia z zastosowaniem tamsulozyny. Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie klinicznej wnioskodawcy, badaniem porównującym skuteczność stosowania dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną z monoterapią z zastosowaniem dutasterytu lub z monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny jest badanie *CombAT*. Badanie *CombAT* jest wieloośrodkowym (465 ośrodków), randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnym zaślepieniem. Badanie zostało ocenione na 4 punkty w skali *Jadad* przez autorów analizy klinicznej wnioskodawcy. W publikacjach do badania *CombAT* przedstawione są wyniki dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji. W badaniu testowano hipotezę *superiority*. W badaniu nie została zachowana analiza *ITT* w odniesieniu do analizy skuteczności, natomiast bezpieczeństwo analizowano z zachowaniem analizy *ITT*. Do badania włączano mężczyzn w wieku powyżej 50 lat, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w historii medycznej, potwierdzonym badaniem lekarskim, z liczbą punktów w skali IPSS przekraczającą lub równą 12, z objętością gruczołu krokowego przekraczającą lub równą 30 cm³ w badaniu TRUS, z całkowitym stężeniem PSA przekraczającym lub równym 1,5 ng/ml, z maksymalnym przepływem cewkowym przekraczającym 5 ml/s, ale mniejszym lub równym 15 ml/s, o minimalnej objętości moczu zalegającego większej lub równej 125 ml. Z badania wykluczono mężczyzn ze stężeniem PSA przekraczającym 10 ng/l, z nowotworem prostaty w historii medycznej lub potwierdzonym klinicznie, stosujących inhibitory 5- α -reduktazy w okresie 6 miesięcy lub 1 roku (w przypadku dutasterytu) przed wizytą screeningową, z niepowodzeniem wcześniejszej terapii tamsulozyną, finasterydem lub dutasterytym, zgodnie z definicją określoną przez badacza, po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym w obrębie prostaty, po wystąpieniu incydentów AUR w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Do grupy, w której stosowano dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną włączono 1610 pacjentów, do grupy w której stosowano tamsulozynę i placebo włączono 1611 pacjentów, a do grupy, w której stosowano dutasteryd i placebo włączono 1623 pacjentów. Grupa otrzymująca dutasteryd i tamsulozynę przyjmowała doustnie raz dziennie 0,5 mg dutasterytu oraz 0,4 mg tamsulozyny; grupa otrzymująca tamsulozynę i placebo przyjmowała doustnie 0,4 mg tamsulozyny raz dziennie i placebo raz dziennie; grupa otrzymująca dutasteryd i placebo przyjmowała doustnie raz dziennie 0,5 mg dutasterytu oraz placebo raz dziennie. W odniesieniu do skuteczności, w badaniu analizowano następujące punkty końcowe: ostre zatrzymanie moczu, zabiegi chirurgiczne związane z BPH, pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH, wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH, zmianę nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS, maksymalny przepływ cewkowy, całkowitą objętość gruczołu krokowego, jakość życia. Natomiast w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowano punkty końcowe związane z częstością występowania zgonów, rezygnacją z badania ogółem, rezygnacją z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, rezygnacją z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, rezygnacją z badania z powodu braku skuteczności leczenia, związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, związane ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem, związane ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, związane z rakiem prostaty. Badanie było finansowane ze środków *Glaxo SmithKline*.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe dane dotyczące skuteczności klinicznej. Zostały przedstawione wyniki badania SMART-1 (*Barkin 2003*), które zostało wykluczone przez autorów z analizy głównej, ze względu na nieadekwatny projekt badania oraz wyniki publikacji *Jeong 2009*, *Joo 20012*, *Lee 2012*, które zostały wykluczone przez autorów, ze względu na stosowaną w badaniach dawkę tamsulozyny (wynoszącą 0,2 mg/dobę), niezgodną z ChPL dla Duodartu®.

W analizie klinicznej wnioskodawcy znalazł się punkt dotyczący efektywności praktycznej. Niemniej jednak w punkcie tym przedstawiono badania (*Issa 2007*, *Fenter 2008*, *Cindolo 2012*), które porównywały efektywność praktyczną dutasterytu z efektywnością praktyczną finasterydu – brak odniesienia do terapii skojarzonej.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stosowania dutasterytu i tamsulozyny w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Mohanty 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Cipla</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ - Liczba ośrodków: 1; ➤ - liczba ramion: 2; ➤ - randomizacja: zastosowano, brak opisu metody; ➤ - zaślepienie – brak, badanie typu open label; ➤ - typ hipotezy – nie podano, badanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną z finasterydem w połączeniu z tamsulozyną; ➤ - analiza ITT – nie zachowana. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (DUT/TAM): 1 tabletką zawierającą 0,5 mg dutasterytu oraz 0,4 mg tamsulozyny przyjmowana raz dziennie; ➤ Finasteryd w połączeniu z tamsulozyną (FIN/TAM): 1 tabletką zawierającą 5 mg finasterydu oraz 0,4 mg tamsulozyny przyjmowana raz dziennie; <p>Tabletki przyjmowane doustnie, raz na dobę w porze wieczornej przez okres 24 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci przebywający na oddziale urologicznym szpitala <i>Medical College ang Safdarjang Hospital</i> z objawami BPH</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego; ➤ Pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem prostaty lub z klinicznym podejrzeniem nowotworu prostaty; <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ DUT/TAM – 52 pacjentów; ➤ FIN/TAM – 53 pacjentów; 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ostre zatrzymanie moczu, ➤ Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (International Prostate Symptom Score), ➤ Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ➤ Zaburzenia funkcji seksualnych, ➤ Maksymalny przepływ cewkowy oraz inne parametry związane z badaniem uroflowometrycznym (czas do maksymalnego przepływu, czas oczekiwania, średni przepływ cewkowy, maksymalna objętość zalegająca, czas zalegania, czas przepływu), ➤ Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), ➤ Całkowita objętość gruczołu krokowego, ➤ Objętość zalegająca w pęcherzu po oddaniu moczu. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Parametry życiowe: ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, tętno, ➤ Funkcjonowanie wątroby.

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie
	Mohanty 2006
Parametry życiowe	Różnica średnich zmian w odniesieniu do wysokości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz tętna po 12 i 24 tygodniach względem wartości wyjściowych
Funkcjonowanie wątroby	Brak danych
Parametry badania uroflowometrycznego w tym maksymalny przepływ cewkowy	Różnica średnich zmian parametrów badania uroflowometrycznego (w tym maksymalnego przepływu cewkowego) względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach
Zmiana nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH,	Różnica średnich zmian liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia

w skali IPSS	
Objętość gruczołu krokowego	Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych
Objętość zalegająca w pęcherzu po oddaniu moczu	Różnica średnich zmian objętości zalegających w pęcherzu po oddaniu moczu po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)	Różnica średnich zmian stężenia swoistego antygenu sterczowego po 24 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych
Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego	Odsetki i liczby pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia wystąpiła poprawa w ocenie objawów związanych z BPH (przepływ cewkowy, całkowita zmiana)
Funkcjonowanie seksualne	Liczby i odsetki pacjentów, wśród których przeprowadzono subiektywną ocenę funkcji seksualnych (zaburzeń seksualnych oraz zaburzeń ejakulacji) w oparciu o kwestionariusz MSHQ po 24 tygodniach leczenia.
Ostre zatrzymanie moczu	Liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie 24 tygodniowej obserwacji wystąpiło ostre zatrzymanie moczu.

Tabela 16. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kwestionariusz zdrowia seksualnego mężczyzn (MSHQ – ang. <i>Male Sexual Health Questionnaire</i>), <i>Rosen 2004</i>	Kwestionariusz MSHQ składa się z 25 pytań oceniających, erekcję, ejakulację oraz satysfakcję u starszych mężczyzn. Kwestionariusz dostarcza szczegółowych informacji związanych oceną ejakulacji, włączając w to opóźnioną ejakulację lub brak ejakulacji. Ocena ejakulacji jest ważna w odniesieniu do starszych mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, objawami LUTS.	Kwestionariusze oceniające funkcjonowanie seksualne mężczyzn są rekomendowane w wytycznych europejskich (<i>CUA 2010</i>) jako opcjonalny test, jeśli lekarz uzna wykonanie takiego testu za zasadne. W wytycznych JUA 2011 nie rekomenduje się stosowania kwestionariuszy oceniających funkcjonowanie seksualne mężczyzn w ramach postępowania diagnostycznego, niemniej jednak wskazuje się na działania niepożądane farmakoterapii związane m. in. z funkcjonowaniem seksualnym. W publikacji <i>Mohanty 2006</i> w celu oceny zdrowia seksualnego mężczyzn włączonych do badania zastosowano kwestionariusz MSHQ. W publikacji podano tylko liczby/odsetki pacjentów skarżących się na impotencję i zmniejszenie libido oraz na zaburzenia ejakulacji. Liczby te były zbliżone w obu badanych grupach. Wyniki podano dla 24 tygodnia obserwacji, jednak w badaniu brakuje charakterystyki wyjściowej pacjentów.
Kwestionariusz nasilenia objawów urologicznych w skali IPSS (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>)	Skala jest stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości. Składa się z 7 pytań dotyczących częstotliwości występowania objawów LUTS związanych z fazą napełniania i fazą opróżniania, ocenianych w skali od 0 do 5. Maksymalnie można uzyskać 35 punktów. W interpretacji wyników przyjmuje się, iż: <ul style="list-style-type: none"> ➤ 0-7 punktów uzyskują pacjenci z objawami łagodnego powiększenia gruczołu krokowego, ➤ 8-19 punktów uzyskują pacjenci z umiarkowanymi objawami, ➤ 20-35 punktów uzyskują pacjenci o znacznym nasileniu 	W badaniu <i>Mohanty 2006</i> zastosowano kwestionariusz IPSS oceniający nasilenie objawów urologicznych. Kwestionariusz ten jest rekomendowany w większości wytycznych klinicznych.

	<p>objawów.</p> <p>Kwestionariusz posiada dodatkowo ósme pytanie, które odnosi się do jakości życia – indeks IPSS QoL: „jak byś się czuł, gdybyś miał spędzić resztę życia przy obecnym stanie zdrowia?”. Pytanie jest oceniane w skali 0-6, gdzie 0 oznacza „bardzo dobrze” a 6 odpowiada odpowiedzi „okropnie”. W interpretacji wyników odnoszących się do indeksu IPSS QoL przyjmuje się, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 0-1 punktów uzyskują pacjenci z nieznacznym stopniem nasilenia objawów; ➤ 2-4 punktów uzyskują pacjenci z umiarkowanym nasileniem objawów; ➤ 5-6 punktów uzyskują pacjenci z ciężkim nasileniem objawów. 	
--	---	--

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy, w ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki nieujęte w zastosowanej skali. Włączone publikacje zostały również sklasyfikowane na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji. Dodatkowo ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

Jedynym badaniem RCT (IIa) porównującym skuteczność stosowania dutasterynu w połączeniu z tamsulozyną vs. stosowanie finasterydu w połączeniu z tamsulozyną wśród pacjentów ze średnimi i ciężkimi objawami przerostu gruczołu krokowego, zostało ocenione na 2 punkty w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia i brak opisu randomizacji.

Wymienione przez wnioskodawcę inne ograniczenia badania *Mohanty 2006*:

- Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji, co może mieć wpływ na przeszacowanie otrzymanych wyników;
- W analizie efektywności klinicznej nie została zachowana reguła *ITT*, z tego względu przeprowadzona analiza charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością, a otrzymane wyniki mogą być obciążone błędem;
- Autorzy publikacji nie zamieścili precyzyjnych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania. Nie można zatem stwierdzić, jaki był stopień zaawansowania choroby;
- Brak szczegółowych charakterystyki wyjściowej pacjentów uwzględnionych w próbie klinicznej skutkuje brakiem wiedzy dotyczącej rozkładu czynników zakłócających, takich jak wiek, stopień zaawansowania choroby, choroby towarzyszące czy wcześniejsze leczenie;
- Istotnymi ograniczeniami badania są: mała liczba pacjentów i krótki czas obserwacji (12 i 24 tygodnie). Leki z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy wykazują działanie długoterminowe, stąd założony w badaniu czas obserwacji może być zbyt krótki, aby uogólnić otrzymane wyniki na populację generalną.

Ograniczenia odnoszące się do jakości badania *Mohanty 2006* wskazane przez Agencję:

- W badaniu podano liczbę pacjentów utraconych z badania, jednak nie podano przyczyny. Niemniej jednak utrata pacjentów w obu grupach była podobna;
- W badaniu nie przedstawiono informacji na temat testowanej hipotezy.

Mimo licznych ograniczeń, można stwierdzić, iż w badaniu oceniano istotne punkty końcowe. Dawkowanie leków odbywało się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Postępowania diagnostyczno-lecznicze, nie odbiegało od przyjętej praktyki. Mimo, iż badanie nie było prowadzone w populacji polskiej (badanie prowadzone wśród mieszkańców Indii), wyniki można uogólnić na populację polską, przede wszystkim ze względu na wnioski z badania *Chung 2012* – mężczyźni rasy azjatyckiej i mężczyźni rasy kaukaskiej, u których stwierdzono łagodny rozrost prostaty, w podobny sposób odpowiadają na leczenie z zastosowaniem dutasterynu i tamsulozyny.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników względem wybranego komparatora nie było możliwe ze względu na zidentyfikowanie tylko jednego badania RCT, porównującego bezpośrednio stosowanie dutasterynu w połączeniu z tamsulozyną ze

stosowaniem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną oraz jednego badania (badanie CombAT) porównującego bezpośrednio stosowanie dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną ze stosowaniem z monoterapią dutasterydem lub tamsulozyną.

Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badania *Mohanty 2006*. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (OR i RR dla wyników dychotomicznych oraz MD dla wyników ciągłych z podanym SE) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT). Ze względu na brak dostępu do specjalistycznego oprogramowania *statystycznego* oraz sposób przedstawienia danych w publikacji, nie było możliwe sprawdzenie obliczeń dla dwóch punktów końcowych: stężenia PSA oraz objętości prostaty.

Ze względu na to, iż do analizy głównej włączono tylko 2 badania RCT, z czego każde dotyczyło innych komparatorów, w analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń dotyczących jakości prezentowanych wyników wymieniono ograniczenia jakościowe dotyczące poszczególnych badań.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Jako parametr wielkości względnego efektu interwencji, dla zmiennych dychotomicznych, przyjęto przede wszystkim iloraz szans (OR), obliczany przy pomocy metody Mantela-Haenszla, ponieważ parametr ten został uznany za podstawowy w analizie klinicznej wnioskodawcy. W sytuacjach, w których liczba zdarzeń w grupie kontrolnej lub interwencyjnej była bardzo mała, lub bardzo duża, do obliczenia ilorazu szans, stosowano obliczenia zarówno przy pomocy metody Mantela-Haenszla oraz metody Peto (z korektą pól zerowych). Za podstawową przyjmowano metodę, w której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy > 1) lub metodę, dla której wskaźnik wychodzi mniejszy (gdy < 1).

Dodatkowo wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, dla których wartości OR/RR były istotne statystycznie, obliczano parametr NNT/NNH. Dodatkowo wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, w związku z przyjętymi kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego, nie opisano wyników wszystkich badanych punktów końcowych. Zdecydowano się na przytoczenie wyników nieopisanych w analizie klinicznej wnioskodawcy. Niemniej jednak ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji *Mohanty 2006* oraz ze względu na brak odpowiedniego oprogramowania, nie obliczono różnicy średnich zmiany dla 3 punktów końcowych: stężenia PSA, zalegającej w pęcherzu po mikcji objętości moczu, objętości prostaty.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		DUT/TAM	FIN/TAM			
Ostre zatrzymanie moczu (24 tydzień)	<i>Mohanty 2006</i>	0/50(0)	0/50(0)	-	-	-
Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołem krokowego (24 tydzień)		44/50 (88)	37/50 (74)	1,19 (0,98;1,44), p=0,08	2,58 (0,89;7,45) metodą Mantela-Haenszla, p=0,08	-
Zaburzenia funkcji seksualnych ogółem		5/50(10)	6/50(12)	0,83 (0,27;2,55), p=0,75	0,81 (0,23;2,87) metodą Mantela-Haenszla, p=0,75	-
Spadek libido lub przejściowe zaburzenia erekcji		4/50(8)	4/50(8)	1,00 (0,26;3,78), p=1,00	1,00 (0,24;4,21), p=1,00	-
Zaburzenia ejakulacji		1/50(2)	2/50(4)	0,50 (0,05;5,34), p=0,57	0,49 (0,04-5,58), p=0,57	-

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych

Punkt końcowy		Badanie	Średnia zmiana (SD)		Różnica średnich zmian (95% CI), p-value
			DUT/TAM N=50	FIN/TAM N=50	
Wyniki na skali IPSS	Średnia zmiana punktów w skali IPSS po 12 tygodniach	Mohanty 2006	-6,9(2,3)	-4,8 (4,2)	-2,1 (-3,43; -0,77), p=0,002
	Średnia zmiana punktów w skali IPSS po 24 tygodniach		-10,4 (2,8)	-6,3 (4,1)	-4,1 (-5,48; -2,72), p<0,00001
	Średnia zmiana punktów w skali IPSS związanych z trudnościami w oddawaniu moczu po 12 tygodniach		-3,9 (1,5)	-2,5 (2,3)	-1,4 (-2,16;-0,64), p=0.0003
	Średnia zmiana punktów w skali IPSS związanych z trudnościami w oddawaniu moczu po 24 tygodniach		-6,1 (1,9)	-3,5 (2,5)	-2,6 (-3,47;-1,73), p<0.00001
	Średnia zmiana punktów w skali IPSS związanych z uciążliwością (np. częste oddawanie moczu, nokturia) po 12 tygodniach		-2,9 (1,2)	-2,1 (2,0)	-8,0 (-1,45;-0,15), p=0,02
	Średnia zmiana punktów w skali IPSS związanych z uciążliwością (np. częste oddawanie moczu, nokturia) po 24 tygodniach		-2,8 (1,6)	-2,6 (1,9)	-0,2 (-0,89;0,49), p=0,57
Wyniki związane z badaniem uroflowometrycznym	Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia		3,1 (1,8)	2,7 (3,7)	0,4 (-0,74;1,54), p=0,49
	Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego		4,7 (2,7)	2,9(3,7)	1,8(0,53;3,07), p=0,005

(Qmax) względem wartości wyjściowych po 24 tygodniach leczenia				
Czas do uzyskania maksymalnego przepływu (sek.), po 12 tyg. obserwacji	-3,8(14,6)	-6,6 (20,4)	2,8 (-4,19;9,75), p=0,43	
Czas do uzyskania maksymalnego przepływu (sek.), po 24 tyg. obserwacji	-1,4(15,1)	-6,4 (20,54)	5,0 (-2,07;12,07), p=0,17	
Czas do oddania moczu – po 12 tyg. obserwacji	-9,9(15,4)	-2,4(8,9)	-7,5 (-12,43; -2,57), p=0,003	
Czas do oddania moczu – po 24 tyg. obserwacji	-11,9(22,8)	-2,6 (8,9)	-9,3 (-16,08;-2,52), p=0,007	
Maksymalna ilość oddanego moczu – po 12 tygodniach obserwacji	40,6 (96,5)	-1,1 (100,7)	41,7(3,04;80,36), p=0,03	
Maksymalna ilość oddanego moczu – po 24 tygodniach obserwacji	45,7 (94,6)	-0,3(108,3)	46,0 (6,14; 85,86), p=0,02	
Średni przepływ cewkowy (ml/s) – po 12 tygodniach obserwacji	0,7(1,3)	0,8(1,9)	-0,1 (-0,74;0,54), p=0,76	
Średni przepływ cewkowy (ml/s) – po 24 tygodniach obserwacji	1,3 (1,6)	0,8 (1,9)	0,5 (-0,19;1,19), p=0,15	
Czas zalegania (s) – po 12 tyg. obserwacji	-8,2(36,2)	-11,4 (28,8)	3,2 (-9,62;16,02), p=0,62	
Czas zalegania (s) – po 24 tyg. obserwacji	-14,8(36,2)	-12,6(29,0)	-2,2 (-15,06;10,66), p=0,74	
Czas przepływu (s) – po 12 tyg. obserwacji	4,1(31,5)	-3,5 (16,5)	7,6 (-2,26;17,46), p=0,13	
Czas przepływu (s) – po 24 tyg. obserwacji	0,1(24,1)	-4,1(19,7)	4,2 (-4,43;12,83), p=0,34	

Przy obliczaniu parametru OR, otrzymano takie same wartości dla poszczególnych zmiennych dyskretnych, otrzymano jednak nieco inne wartości przedziałów ufności. Nieznaczne różnice wynikają prawdopodobnie z zastosowania innego oprogramowania i nie wpływają na wnioski.

W odniesieniu do wyników dla zmiennych dyskretnych, nie zaobserwowano różnic pomiędzy porównywanymi technologiami. Ze względu na krótki okres obserwacji, nie zarejestrowano żadnego przypadku ostrego zatrzymania moczu, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.

W odniesieniu do wyników związanych ze skalą IPSS (które można uznać za pierwszorzędowe punkty końcowe), stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję ogólnego wyniku na skali IPSS (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji) w grupie otrzymującej DUT+TAM w porównaniu z grupą otrzymującą FIN+TAM. Podobnie istotnie statystyczną większą redukcję w wyniku (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji) otrzymano w grupie DUT+TAM w odniesieniu do części skali związanej z trudnościami w oddawaniu moczu, w porównaniu z grupą otrzymującą FIN+TAM. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyniku na skali IPSS związanego z uciążliwością.

W odniesieniu do wyników badania uroflowometrycznego, istotnie statystyczne różnice otrzymano dla następujących parametrów:

- maksymalny przepływ cewkowy – zwiększenie przepływu w grupie otrzymującej DUT+TAM w porównaniu z grupą otrzymującą FIN+TAM (w 24 tygodniu obserwacji);
- czas do oddania moczu – skrócenie czasu do oddania moczu w grupie otrzymującej DUT+TAM w porównaniu z grupą otrzymującą FIN+TAM, zarówno w 12, jak i 24 tygodniu obserwacji;
- maksymalna ilość oddanego moczu – zwiększenie ilości oddawanego moczu w grupie otrzymującej DUT+TAM w porównaniu z grupą otrzymującą FIN+TAM, w 12 i 24 tygodniu obserwacji.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W charakterystyce produktu leczniczego Duodart®, na podstawie wyników z przeprowadzonego badania biorównoważności, nie podano działań niepożądanych dla produktu Duodart, lecz wymieniono działania niepożądane wymienione w badaniu *CombAT*, w którym jednocześnie, raz na dobę podawano dutasteryd (0,5 mg) oraz tamsulozynę (0,4 mg). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku: 22%, 6%, 4% i 2%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku była wyższa w grupie, gdzie była stosowana terapia skojarzona, co wynikało z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia. Wśród działań niepożądanych stosowania terapii skojarzonej wymienia się³: zawroty głowy (1,4%, 0,1%, <0,1%, 0,2%), niewydolność serca⁴ (0,2%, 0,4%, 0,2%, 0,2%), impotencję (6,3%, 1,8%, 0,9%, 0,4%), zmniejszone libido (5,3%, 0,8%, 0,2%, 0%), zaburzenia wytrysku nasienia (9,0%, 1,0%, 0,5%, <0,1%), zaburzenia piersi – w tym powiększenie i/lub tkiwość piersi (2,1%, 0,8%, 0,9%, 0,6%).

W badaniu *Mohanty 2006* analizie bezpieczeństwa zostały poddane punkty końcowe dotyczące: parametrów życiowych, rezygnacji z badania ogółem oraz funkcjonowania wątroby.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych dyskretnych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
		DUT/TAM	FIN/TAM			
Rezygnacja z badania ogółem – dla 24 tygodnia obserwacji	<i>Mohanty 2006</i>	2/52(4)	3/53(6)	0,68 (0,12;3,9), p=0,66	0,65 (0,11;4,16), p=0,66	-

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI), p-value
---------------	---------	---------------------	--

³ W nawiasach podano w kolejności częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego roku.

⁴ Wspólna nazwa obejmująca zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

			DUT/TAM N=52	FIN/TAM N=53	
Parametry życiowe – po 24 tygodniu obserwacji	Ciśnienie skurczowe	Mohanty 2006	-5,9 (6,6)	-5,8(7,4)	-0,03(-2,71;2,65), p=0,98
	Ciśnienie rozkurczowe		-3,7(4,7)	-4,9(4,9)	1,2 (-0.64;3.04), p=0,2
	Puls		-0,1(3,3)	-1,4(3,4)	1,3 (0,02;2,58), p=0,05

W badaniu *Mohanty 2006* nie podano przyczyny utraty pacjentów z badania. Utrata pacjentów była bardzo zbliżona w obu grupach: 2 osoby w grupie DUT+TAM oraz 3 osoby w grupie FIN+TAM, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema grupami w odniesieniu do parametrów życiowych.

W badaniu *Mohanty 2006*, wyniki dotyczące funkcjonowania wątroby, podano jedynie w formie opisowej, wg. autorów publikacji nie zarejestrowano zmian w wynikach testów funkcji wątroby w żadnej z porównywanych grup w odniesieniu do wartości początkowych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu Duodart lub innych produktów leczniczych zawierających dutasteryd i tamsulosynę (Combodart, Jalyn).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była odpowiedź na pytanie: czy stosowanie dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią finasterydem w połączeniu z tamsulozyną oraz tamsulozyną i dutasteridem stosowanym w monoterapii? Aby odpowiedzieć na to pytanie, dokonano systematycznego przeglądu literatury. Odnaleziono 2 badania RCT, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu (publikacja *Mohanty 2006* - 2 punkty w skali Jadad, oraz badanie CombAT – 4 punkty w skali Jadad). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników. Przeprowadzenie syntezy ilościowej względem wybranego komparatora nie było możliwe ze względu na zidentyfikowanie tylko jednego badania RCT (*Mohanty 2006*), porównującego bezpośrednio stosowanie dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną ze stosowaniem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną oraz jednego badania (badanie CombAT) porównującego bezpośrednio stosowanie dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną ze stosowaniem z monoterapią dutasteridem lub tamsulozyną. Ze względu na to, iż do analizy głównej włączono tylko 2 badania RCT, z czego każde dotyczyło innych komparatorów, w analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń dotyczących jakości prezentowanych wyników wymieniono ograniczenia jakościowe dotyczące poszczególnych badań. W badaniu *Mohanty 2006* nie przedstawiono informacji dotyczących utajnienia randomizacji, w części dotyczącej efektywności klinicznej nie zachowano reguły ITT, nie przedstawiono dokładnych informacji dotyczących kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów, ponadto badanie obejmowało małą liczbę pacjentów i charakteryzowało się stosunkowo krótkim czasem obserwacji. Badanie CombAT charakteryzowało się dużo mniejszą liczbą ograniczeń. Głównym ograniczeniem tego badania, jest brak informacji na temat procesu utajnienia kodu randomizacji, co może przekładać się na błąd przeszacowania. W analizie klinicznej wnioskodawcy, na podstawie badania *Mohanty 2006* wykazano istotnie większą skuteczność ocenianej interwencji w redukcji nasilenia objawów w skali IPSS w okresie 12 i 24 tygodni leczenia, a także w poprawie maksymalnego przepływu cewkowego w porównaniu do interwencji alternatywnej, jaką była terapia skojarzona, składająca się z finasterydu w połączeniu z tamsulozyną. W ocenie pozostałych parametrów, które były związane z badaniem uroflowometrycznym, a także z bezpieczeństwem, wykazano porównywalną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa.

Komentarz analityka:

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przygotowana zgodnie z wytycznymi AOTM. Na potrzeby weryfikacji analizy klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne publikacji, w ramach którego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy.

W analizie klinicznej wnioskodawcy do komparatorów, poza terapią skojarzoną (finasteryd + tamsulozyna), zakwalifikowano również monoterapię z zastosowaniem dutasterynu lub tamsulozyny. Choć wybrane przez wnioskodawcę komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, a także opinii eksperckich, można stwierdzić, że najprawdopodobniej technologią, która zostanie zastąpiona przez Duodart® jest terapia skojarzona. W wytycznych klinicznych przytacza się wyższą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią, niemniej jednak włączenie terapii skojarzonej zaleca się dopiero w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię lub też w przypadku występowania nasilonych objawów przy istniejącym znacznym powiększeniu prostaty (w niektórych rekomendacjach wskazuje się również na podniesiony poziom PSA). W związku z powyższymi informacjami, wydaje się, iż nie ma potrzeby porównywania dutasterynu i tamsulozyny z jakąkolwiek monoterapią.

W związku z uznaniem przez analityków Agencji, konieczności porównania Duodartu® tylko z terapią skojarzoną, do analizy klinicznej w niniejszej analizie weryfikacyjnej włączono jedynie badanie *Mohanty 2006*. Poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji zwrócili dodatkowo uwagę na fakt, iż w badaniu zabrakło informacji o przyczynie utraty pacjentów z badania, a także, iż nie przedstawiono informacji na temat testowanej hipotezy. Mimo licznych ograniczeń, można stwierdzić, iż w badaniu oceniano istotne punkty końcowe (przede wszystkim nasilenie objawów na skali IPSS, które w odnalezionych przeglądach *The Cochrane Collaboration* stanowiły pierwszorzędowny punkt końcowy). Dawkowanie leków odbywało się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Postępowania diagnostyczno-lecznicze, nie odbiegało od przyjętej praktyki. Mimo, iż badanie nie było prowadzone w populacji polskiej, wyniki można uogólnić na populację polską.

Ze względu na liczne ograniczenia jedyne badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dutasterynu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną z finasterydem stosowanym razem z tamsulozyną – głównie krótki okres obserwacji, analitycy Agencji poszukiwali badań umożliwiających porównanie pośrednie, jednak w wyniku skonstrowanego wyszukiwania nie znaleziono żadnej publikacji, umożliwiającej takie porównanie.

Mając na uwadze wszystkie wymienione ograniczenia, można stwierdzić, że w analizie klinicznej wnioskodawcy poprawnie ekstrahowano wyniki, dokonano prawidłowych obliczeń (za wyjątkiem dwóch punktów końcowych, dla których nie można było zweryfikować obliczeń ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacji *Mohanty 2006* oraz brak odpowiedniego oprogramowania) i wyciągnięto uprawnione wnioski: leczenie za pomocą dutasterynu w skojarzeniu z tamsulozyną istotnie statystycznie redukuje ogólne wyniki w skali IPSS (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji), w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem finasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Ponadto istnieje istotnie statystyczna różnica na korzyść wnioskowanej technologii, pomiędzy wynikami skali IPSS związanej z trudnościami w oddawaniu moczu, w porównaniu z technologią alternatywną. Istotnie statystycznie wyniki związane były również ze zwiększeniem maksymalnego przepływu cewkowego, skróceniem czasu do oddania moczu oraz ze zwiększeniem maksymalnej ilości oddawanego moczu w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Celem badania *Mohanty 2006* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych terapii skojarzonych. Mimo to, w badaniu oceniano niewiele punktów związanych z bezpieczeństwem. Ponadto w badaniu tym uwzględniono stosunkowo krótki okres obserwacji (24 tyg). Niemniej jednak, na podstawie ocenianych w badaniu punktów końcowych, które odnosiły się do bezpieczeństwa (parametry życiowe, ocena funkcjonowania wątroby, wpływ na funkcjonowanie seksualne), można stwierdzić, że obie terapie w okresie obserwacji badania cechują się podobnym bezpieczeństwem.

W związku z krótkim okresem obserwacji, włączenie do analizy klinicznej badania CombAT stanowi wartość dodaną, przede wszystkim w odniesieniu do informacji związanych z bezpieczeństwem (na podstawie tego badania opisano działania niepożądane w ChPL). Podobnie wartość dodaną stanowią inne badania opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy w punkcie: dodatkowa ocena bezpieczeństwa, potwierdzające korzystny profil bezpieczeństwa leku złożonego.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, analitycy Agencji przeszukali strony internetowe FDA, EMA oraz URPL – nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych poza tymi wskazanymi w ChPL.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę włączono siedem analiz ekonomicznych (*DiSantostefano 2006*, *Antoñanzas 2011*, *Bjerklund 2011*, *Ismaila 2012*, *Baker 2009*, *Bang 2010*, *Walker 2012*) oraz dwa abstrakty konferencyjne, w których przedstawiono ogólne założenia dla analizy ekonomicznej oraz wnioski. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 4 czerwca 2013 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz CRD, a także w wyniku wyszukiwania niesystematycznego. Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych ponad te odnalezione przez autorów analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

Żadna z odnalezionych analiz ekonomicznych nie dotyczyła porównania ocenianej technologii z inną terapią dwuskładnikową z udziałem leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy w połączeniu/skojarzeniu z blokerem receptora α -adrenergicznego.

Na podstawie wniosków autorów odnalezionych analiz ekonomicznych wynika można stwierdzić, że terapia złożona DUT+TAM względem monoterapii TAM lub DUT w analizowanych horyzontach czasowych (4-, 10-letni i dożywotni) jest technologią efektywną kosztowo w leczeniu łagodnego przerostu prostaty z objawami umiarkowanymi i ciężkimi. W dłuższych horyzontach czasowych opłacalność technologii rośnie. Jedynie z publikacji *Bang 2010*, oceniającej wnioskowaną technologię w warunkach USA, wynika że przy istniejącym progu opłacalności jest ona kosztowo nieefektywna.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski												
DiSantostefano 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Agency for Healthcare Research and Quality Dissertation Grant	USA	1. baczna obserwacja (WW) 2. farmakoterapia (alfa-bloker, inhibitor 5-alfa reduktazy, alfa-bloker + inhibitor 5-alfa reduktazy) 3. przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (TUMT) 4. przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TURP)	Populacja: Mężczyźni w wieku ≥ 45 lat z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego Typ analizy: CEA Liczba badań: 6 Kraj: USA Perspektywa: społeczna Waluta: USD Punkty końcowe: -Progresja BPH -Niepowodzenie leczenia wymagające przeprowadzenia jednego lub dwóch zabiegów TURP -Liczba dni hospitalizacji po TURP -Liczba dni cewnikowania po operacji. Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: 3%	Wnioski autorów: W analizie podstawowej (1000 mężczyzn w wieku 65 lat) całkowite koszty leczenia BPH w horyzoncie 20-letnim oszacowano od 4,4 mln \$ dla pacjentów początkowo poddanych wyłącznie bacznej obserwacji do 15 mln \$ dla pacjentów początkowo stosujących terapię skojarzoną. Spośród analizowanych farmakoterapii najtańszą opcję stanowi leczenie za pomocą alfa-blokerów, jednak jest równocześnie najmniej efektywne. Najlepsze efekty przynosi długoterminowa terapia skojarzona, ale jest ona najdroższą z metod niezabiegowych. „Złotym standardem” w leczeniu zabiegowym pozostaje TURP przynoszący znaczne efekty kliniczne, jednak nie u wszystkich pacjentów może być zastosowany.												
Antoñanzas 2011 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Hiszpania	Interwencja: DUT+TAM Komparator: TAM	Populacja: Mężczyźni w wieku 60 lat i więcej leczeni z powodu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty. Typ analizy: CEA Liczba badań:	Wyniki: Koszty leczenia [€] <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>4-letni horyzont</th> <th>35-letni horyzont</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna Ocas</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>1 819,73</td> <td>6 901,22</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT</td> <td>2 184,43</td> <td>8 630,99</td> </tr> </tbody> </table>		4-letni horyzont	35-letni horyzont	Tamsulozyna Ocas			TAM	1 819,73	6 901,22	TAM+DUT	2 184,43	8 630,99
	4-letni horyzont	35-letni horyzont														
Tamsulozyna Ocas																
TAM	1 819,73	6 901,22														
TAM+DUT	2 184,43	8 630,99														

			<p>Kraj: Hiszpania Perspektywa: płatnika publicznego Waluta: Euro Punkty końcowe: QALY Horyzont: 4 i 35 lat Dyskontowanie: 5% Próg opłacalności: € 30,000/QALY Źródło danych: CombAT</p>	<table border="1"> <tr> <td>Koszt inkrementalny</td> <td>364,70</td> <td>1 729,77</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna EFG</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>1 373,90</td> <td>2 184,43</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT</td> <td>5 187,37</td> <td>8 630,99</td> </tr> <tr> <td>Koszt inkrementalny</td> <td>810,53</td> <td>3 443,62</td> </tr> </table> <p>QALY</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>4-letni horyzont</td> <td>35-letni horyzont</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna Ocas</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>3,35</td> <td>13,28</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT</td> <td>3,41</td> <td>13,68</td> </tr> <tr> <td>Efekt. inkrementalny</td> <td>0,06</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna EFG</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>3,35</td> <td>13,28</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT</td> <td>3,41</td> <td>13,68</td> </tr> <tr> <td>Efekt. inkrementalny</td> <td>0,06</td> <td>0,4</td> </tr> </table> <p>ICER [€/QALY]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>4-letni horyzont</td> <td>35-letni horyzont</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna Ocas</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT vsTAM</td> <td>6 310,57</td> <td>4 397,94</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tamsulozyna EFG</td> </tr> <tr> <td>TAM+DUT vsTAM</td> <td>14 023,32</td> <td>8 750,15</td> </tr> </table> <p>Wnioski: Leczenie DUT+TAM jest bardziej opłacalne niż leczenie TAM.</p>	Koszt inkrementalny	364,70	1 729,77	Tamsulozyna EFG			TAM	1 373,90	2 184,43	TAM+DUT	5 187,37	8 630,99	Koszt inkrementalny	810,53	3 443,62		4-letni horyzont	35-letni horyzont	Tamsulozyna Ocas			TAM	3,35	13,28	TAM+DUT	3,41	13,68	Efekt. inkrementalny	0,06	0,4	Tamsulozyna EFG			TAM	3,35	13,28	TAM+DUT	3,41	13,68	Efekt. inkrementalny	0,06	0,4		4-letni horyzont	35-letni horyzont	Tamsulozyna Ocas			TAM+DUT vsTAM	6 310,57	4 397,94	Tamsulozyna EFG			TAM+DUT vsTAM	14 023,32	8 750,15
Koszt inkrementalny	364,70	1 729,77																																																											
Tamsulozyna EFG																																																													
TAM	1 373,90	2 184,43																																																											
TAM+DUT	5 187,37	8 630,99																																																											
Koszt inkrementalny	810,53	3 443,62																																																											
	4-letni horyzont	35-letni horyzont																																																											
Tamsulozyna Ocas																																																													
TAM	3,35	13,28																																																											
TAM+DUT	3,41	13,68																																																											
Efekt. inkrementalny	0,06	0,4																																																											
Tamsulozyna EFG																																																													
TAM	3,35	13,28																																																											
TAM+DUT	3,41	13,68																																																											
Efekt. inkrementalny	0,06	0,4																																																											
	4-letni horyzont	35-letni horyzont																																																											
Tamsulozyna Ocas																																																													
TAM+DUT vsTAM	6 310,57	4 397,94																																																											
Tamsulozyna EFG																																																													
TAM+DUT vsTAM	14 023,32	8 750,15																																																											
<p>Bjerklund 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	Norwegia	<p>1. Baczna obserwacja (WW) 2. Farmakoterapia (alfa-bloker (AB), inhibitor 5-alfa reduktazy, terapia skojarzona)</p>	<p>Populacja: Mężczyźni w wieku >50 lat Typ analizy: CEA Kraj: Norwegia Perspektywa: społeczna Waluta: Euro Punkty końcowe: - Liczba TURP - Liczba AUR - QALY Horyzont: 4 lata i dożywni Próg opłacalności: €6000 Dyskontowanie: 5% Źródło danych: CombAT; MTOPS</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Koszt [€]</th> <th rowspan="2">QALY</th> <th colspan="2">Porównania inkremental.</th> <th rowspan="2">ICER €/QALY</th> </tr> <tr> <th>Koszt</th> <th>QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Model 4-letni</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>1601</td> <td>3,30</td> <td>925</td> <td>0,10</td> <td>9294</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>1053</td> <td>3,29</td> <td>377</td> <td>0,09</td> <td>4265</td> </tr> <tr> <td>DUT + TAM</td> <td>1555</td> <td>3,34</td> <td>879</td> <td>0,14</td> <td>6092</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Model dożywni</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>4840</td> <td>10,09</td> <td>2871</td> <td>0,39</td> <td>7274</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>3093</td> <td>9,96</td> <td>1123</td> <td>0,27</td> <td>4184</td> </tr> <tr> <td>DUT + TAM</td> <td>4738</td> <td>10,24</td> <td>2768</td> <td>0,55</td> <td>5065</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów: Terapia złożona jest bardziej kosztowo efektywna przy progu opłacalności ≥€6000</p>		Koszt [€]	QALY	Porównania inkremental.		ICER €/QALY	Koszt	QALY	Model 4-letni						DUT	1601	3,30	925	0,10	9294	TAM	1053	3,29	377	0,09	4265	DUT + TAM	1555	3,34	879	0,14	6092	Model dożywni						DUT	4840	10,09	2871	0,39	7274	TAM	3093	9,96	1123	0,27	4184	DUT + TAM	4738	10,24	2768	0,55	5065	
	Koszt [€]	QALY	Porównania inkremental.					ICER €/QALY																																																					
			Koszt	QALY																																																									
Model 4-letni																																																													
DUT	1601	3,30	925	0,10	9294																																																								
TAM	1053	3,29	377	0,09	4265																																																								
DUT + TAM	1555	3,34	879	0,14	6092																																																								
Model dożywni																																																													
DUT	4840	10,09	2871	0,39	7274																																																								
TAM	3093	9,96	1123	0,27	4184																																																								
DUT + TAM	4738	10,24	2768	0,55	5065																																																								

Ismaila 2012 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Kanada	Interwencja: DUT+TAM Komparator: DUT; TAM	Populacja: Mężczyźni w wieku 50 lat i więcej z umiarkowanymi i ciężkimi objawami dolnych dróg moczowych (LUTS). Typ analizy: CEA Kraj: Kanada Perspektywa: płatnika publicznego Waluta: CAN \$ Punkty końcowe: - QALY - Zdarzenia niepożądane - Brak skuteczności Horyzont: 10 i 25 lat Dyskontowanie: 5% Źródło danych: CombAT	Wyniki: <table border="1" data-bbox="917 246 1444 616"> <thead> <tr> <th></th> <th>Całk. koszt [mln CAN\$]</th> <th>Całk. QALY [mln]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Model 10-letni</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>7 435</td> <td>9,179</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>3 445</td> <td>9,090</td> </tr> <tr> <td>DUT + TAM</td> <td>7 400</td> <td>9,229</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Model 25-letni</td> </tr> <tr> <td>DUT</td> <td>11 565</td> <td>15,836</td> </tr> <tr> <td>TAM</td> <td>5 073</td> <td>15,664</td> </tr> <tr> <td>DUT + TAM</td> <td>11 497</td> <td>15,917</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="917 638 1444 929"> <thead> <tr> <th colspan="4">Porównania inkremetalne</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Koszt [mln CAN\$]</th> <th>QALY</th> <th>ICER \$/QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Model 10-letni</td> </tr> <tr> <td>vs TAM</td> <td>3 955</td> <td>138,671</td> <td>28,523</td> </tr> <tr> <td>vs DUT</td> <td>- 35,318</td> <td>49,414</td> <td>dominujący</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Model 25-letni</td> </tr> <tr> <td>vs TAM</td> <td>6 424</td> <td>252,551</td> <td>25,437</td> </tr> <tr> <td>vs DUT</td> <td>-68,515</td> <td>80,341</td> <td>dominujący</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów: Terapia złożona jest bardziej kosztowo efektywna niż TAM i DUT w monoterpii w warunkach kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia. Wprowadzenie produktu złożonego DUT+TAM może zwiększyć korzyści zdrowotne pacjentów przy jednoczesnym zmniejszeniu kosztów.</p>		Całk. koszt [mln CAN\$]	Całk. QALY [mln]	Model 10-letni			DUT	7 435	9,179	TAM	3 445	9,090	DUT + TAM	7 400	9,229	Model 25-letni			DUT	11 565	15,836	TAM	5 073	15,664	DUT + TAM	11 497	15,917	Porównania inkremetalne					Koszt [mln CAN\$]	QALY	ICER \$/QALY	Model 10-letni				vs TAM	3 955	138,671	28,523	vs DUT	- 35,318	49,414	dominujący	Model 25-letni				vs TAM	6 424	252,551	25,437	vs DUT	-68,515	80,341	dominujący
	Całk. koszt [mln CAN\$]	Całk. QALY [mln]																																																													
Model 10-letni																																																															
DUT	7 435	9,179																																																													
TAM	3 445	9,090																																																													
DUT + TAM	7 400	9,229																																																													
Model 25-letni																																																															
DUT	11 565	15,836																																																													
TAM	5 073	15,664																																																													
DUT + TAM	11 497	15,917																																																													
Porównania inkremetalne																																																															
	Koszt [mln CAN\$]	QALY	ICER \$/QALY																																																												
Model 10-letni																																																															
vs TAM	3 955	138,671	28,523																																																												
vs DUT	- 35,318	49,414	dominujący																																																												
Model 25-letni																																																															
vs TAM	6 424	252,551	25,437																																																												
vs DUT	-68,515	80,341	dominujący																																																												
Baker 2009 (abstrakt) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	b/d	Interwencja: DUT+TAM Komparator: DUT; TAM; baczna obserwacja (WW)	Populacja: Mężczyźni z BPH Typ analizy: CEA Kraj: b/d Perspektywa: płatnika publicznego Waluta: b/d Punkty końcowe: QALY Horyzont: 4 lata i dożywotni Dyskontowanie: b/d Źródło danych: CombAT	Wnioski autorów: W obu horyzontach czasowych terapia COMBO zapewnia zysk w QALY. Korzyści z zastosowania terapii COMBO stają się oczywiste w dłuższym horyzoncie czasowym. Rezultaty osiągnięte w obu horyzontach czasowych potwierdzają, że COMBO jest bardziej opłacalną opcją leczenia pacjentów z łagodnymi objawami przerostu prostaty.																																																											
Bang 2010 (abstrakt) <u>Źródło finansowania:</u> b/d	USA	Interwencja: DUT+TAM Komparator: TAM; DUT	Populacja: Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH. Typ analizy: CEA Kraj: USA Perspektywa: płatnika publicznego Waluta: USD Punkty końcowe: b/d Horyzont: 20 lat Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY Dyskontowanie: 3% Źródło danych: CombAT	Wnioski autorów: DUT+TAM jest bardziej skuteczna niż terapia DUT, ale nie jest opłacalna w stosunku do terapii DUT przy progu opłacalności wynoszącym 150 000 \$/QALY (ICER \$197 625 dla średnich objawów BPH i \$241 032 dla ciężkich). TAM jest zdominowana przez DUT+TAM																																																											

Walker 2012 Źródło finansowania: GlaxoSmithKline	Wielka Brytania	Interwencja: DUT+TAM Komparator: TAM	Populacja: Mężczyźni >50 lat z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH. Typ analizy: CEA Kraj: UK Perspektywa: płatnika publicznego Waluta: GBP Punkty końcowe: -Redukcja ostrego zatrzymania moczu (AUR)- częstość występowania -Operacje związane z BPH- częstość występowania -QALY Horyzont: 10 i 25 lat Dyskontowanie: 3,5% Źródło danych: CombAT	Wyniki:				
				Koszt [£]	QALY	Porównanie inkrementalne		ICER
Model 10-letni								
DUT+TAM	3354	7,363	577	0,045	12 854			
TAM	2777	7,318						
Model 25-letni								
DUT+TAM	5499	13,665	1224	0,100	12 219			
TAM	4275	13,565						
Wnioski autorów: Terapia DUT+ATM ma wysokie prawdopodobieństwo opłacalności w porównaniu do monoterapii.								

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza opłacalności stosowania produktu leczniczego Duodart (0,5 mg dutasterynu + 0,4 mg tamsulozyny; opakowanie 30 kapsulek) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii DUT+TAM w porównaniu z technologiami opcjonalnymi, stwierdzono istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenionych w analizie efektywności klinicznej punktów końcowych dotyczących jakości życia (zmiany nasilenia objawów według skali IPSS, nagle zatrzymanie moczu, zabieg chirurgiczny).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją stanowiła terapia skojarzona zawierająca 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny w jednej tabletkie (Duodart). Jako komparatory wybrano: finasteryd 5 mg + tamsulozyna 0,4 mg, monoterapię z zastosowaniem tamsulozyny 0,4 i monoterapię z zastosowaniem dutasterynu 0,5.

Ponieważ w AKL zdecydowano się przedstawić wyniki tylko dla porównania ocenianej technologii z terapią skojarzoną: finasteryd 5 mg + tamsulozyna 0,4 mg, również w AE przyjęto takie podejście.

Perspektywa

Perspektywa wspólna i NFZ.

Horyzont czasowy

Dożywotni (30 lat) dla analizy podstawowej; 4 i 10 lat w analizie wrażliwości.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

Uwzględnione koszty to:

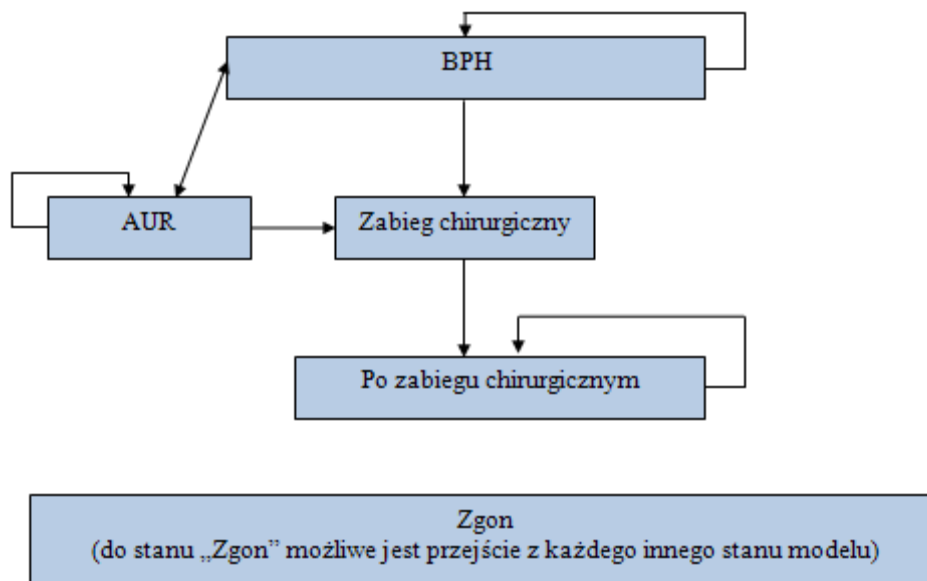
- Leczenie farmakologiczne (Duodart®/ tamsulozyna/finasteryd);
- Leczenie działań niepożądanych farmakoterapii;

- Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta;
- Leczenie AUR;
- Zabiegowe leczenie BPH.

Model

W celu oszacowania długoterminowych kosztów oraz wyników zdrowotnych stworzono model Markowa w oparciu o modele, na podstawie których przeprowadzono zagraniczne analizy użyteczności kosztów oceniające opłacalność stosowania politerapii DUT+TAM - *Antonanzas 2011* i *Bjerklund 2012* (przeprowadzone na podstawie badania CombAT). Obliczenia dla każdego porównania przeprowadzono w oparciu o tę samą strukturę modelu Markowa.

Poniższy rysunek przedstawia strukturę modelu.



Rysunek 1. Struktura modelu analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Uwzględniono 5 stanów zdrowia:

1. Objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH);
2. Ostre zatrzymanie moczu (AUR);
3. Zabieg chirurgiczny (stan pacjenta wymagający interwencji chirurgicznej w związku z rozrostem gruczołu krokowego);
4. Stan po zabiegu chirurgicznym;
5. Zgon.

W momencie rozpoczynającym modelowanie pacjent poddany zostaje leczeniu (politerapia DUT+TAM vs FIN+TAM). Na koniec kolejnych cykli modelu (1 cykl modelu = 3 miesiące) pacjent może przejść do stanu „AUR” albo „Zabieg chirurgiczny”. Pacjent ze stanu „AUR” może wrócić do stanu „BPH” (powrót objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego do stanu sprzed przejścia do „AUR”), przejść do stanu „Zabieg chirurgiczny” albo ponownie znaleźć się w stanie „AUR” (w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu ostrego zatrzymania moczu). Pacjent ze stanu „Zabieg chirurgiczny” może przejść do stanu „Po zabiegu chirurgicznym”, odpowiadającemu stanowi pacjenta po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego. Przyjęto zgodnie z modelami zagranicznymi (*Antonanzas 2011*, *Bjerklund 2012*), że pacjent, który przeszedł do stanu „Po zabiegu chirurgicznym” pozostaje w tym stanie do momentu śmierci (przejście do stanu „Zgon”). Przyjęto, że pacjent z każdego stanu modelu może przejść do stanu „Zgon”.

W każdym ze stanów modelu pacjent generuje przypisane danemu stanowi koszty oraz wyniki zdrowotne.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu przyjęto w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych oraz o tablice trwania życia (wg GUS).

Analiza wrażliwości

W celu zbadania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy dla wszystkich porównań wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie wrażliwości testowano parametry związane z *compliance*, kosztem tamsulozyny (za DDD), kosztem finasterydu (za DDD), zmianą IPSS względem wartości wyjściowej, wyjściową wartością IPSS, użytecznością BPH, stopą dyskontową, średnim wiekiem pacjenta rozpoczynającego leczenie, horyzontem czasowym analizy.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa % (95% CI)			
Ostre zatrzymanie moczu (AUR)	DUT+TAM	2,2% (1,51%;2,96%)	Badanie CombAT
	FIN+TAM	2,2% (b/d)	
Zabieg chirurgiczny	DUT+TAM	2,4% (1,62%; 3,10%)	CombAT
	FIN+TAM	2,4% (b/d)	
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS	DUT+TAM	-6,9 po 12 tygodniach; -10,4 – po 24 tygodniach; po 24 tygodniu osiągnięta zmiana utrzymuje się	Mohanty 2006
	FIN+TAM	-4,8 po 12 tygodniach; -6,3 (4,1) po 24 tygodniach; po 24 tygodniu osiągnięta zmiana utrzymuje się	
Działania niepożądane związane z leczeniem	DUT+TAM	28% (0,0%; 0,41%)	CombAT
	FIN+TAM	28% (b/d)	
Zgon	DUT+TAM	Od 0,305% do 34,728% w zależności od wieku mężczyzny (od 40-100 lat)	Tablice trwania życia w 2011 roku Głównego Urzędu Statystycznego
	FIN+TAM		
Użyteczność stanów zdrowia			
BPH		Model regresji liniowej użyteczność równa =stała+(-0,009)×IPSS + (-0,006)×wiek + (-0,097)×czynniki neuropsychiatryczne + (-0,035)×ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [Deterministyczna analiza wrażliwości – użyteczność (w skali EQ-5D) zależna od IPSS; użyteczność (w skali VAS) zależna od IPSS, użyteczność zależna od przedziału, w którym znajduje się liczba punktów w skali IPSS]	Fourcade 2012
AUR		0,25	Antonanzas 2011, Bjerklund 2012
Zabieg chirurgiczny		0,25	Antonanzas 2011, Bjerklund 2012
Po zabiegu chirurgicznym		jak w BPH	Antonanzas 2011, Bjerklund 2012
Zgon		0	Antonanzas 2011, Bjerklund 2012

Koszty (zł)			
Farmakoterapia (DDD)	DUT+TAM (Duodart)	NFZ: ██████ pacjent: ██████	na podstawie ceny detalicznej brutto zaproponowanej przez wnioskodawcę
	TAM	NFZ: 0,77 (0,68; 0,78) pacjent: 0,25 (0,11; 0,71)	średnia ważona kosztu DDD (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego) danego leku refundowanego z wagą w postaci liczby zrefundowanych DDD wg Komunikatu DGL
	FIN	NFZ: 0,91 (0,86; 0,91) pacjent: 0,24 (0,11; 0,95)	
Koszt monitorowania		NFZ: 137,68 zł/rok (±50%)	Opinia eksperta
Ostre zatrzymanie moczu (AUR)		NFZ: 120,69 zł/epizod (±50%)	
Interwencja chirurgiczna		NFZ: 3 501,33 zł/epizod (±50%)	
Leczenie działań niepożądanych		NFZ: 62,58 zł/koszt całkowity (±50%)	<i>Antonanzas 2011, Bjerklund 2012</i>
Inne parametry			
Compliance		0,7 (0,6; 1,0)	<i>DiSantostefano 2006</i>
Wyjściowa wartość IPSS		16,466 ±20%	CombAT

Ograniczenia według wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak długoterminowych badań porównujących stosowanie terapii skojarzonych 0,5 mg DUT + 0,4 mg TAM oraz 5 mg FIN + 0,4 mg TAM u pacjentów z BPH. Jedyne odnalezione badanie kliniczne *Mohanty 2006* przedstawia efekty stosowania ww. terapii po 12 i 24 tygodniach, co w sytuacji choroby przewlekłej nie obrazuje rzeczywistych efektów leczenia.

Na podstawie danych z badania *Roehrborn 2010* dla grupy stosującej terapię DUT+TAM oszacowano średnią kwartalną zmianę liczby punktów w skali IPSS w okresie 4 lat terapii. Średnia ta została przyjęta konserwatywnie dla obu porównywanych grup w okresie od 24 tygodnia do 4 lat, co może wpływać na wynik analizy.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być przyjęcie początkowej wartości punktów w skali IPSS dla obu porównywanych grup na poziomie 16,6 – średnia wyjściowa wartość punktów dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w badaniu *Roehrborn 2010*. Założenie to przyjęto w związku z brakiem danych o wyjściowym stanie pacjentów w badaniu *Mohanty 2006* bezpośrednio porównującym rozważane schematy leczenia. Założenie to modyfikowano w deterministycznej analizie wrażliwości; zmiany nie miały istotnego wpływu na wnioski z analizy podstawowej.

Znaczącym ograniczeniem analizy dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM jest brak „twardych” punktów końcowych tj. wystąpienie ostrego zatrzymania moczu lub konieczność leczenia zabiegowego. Przeprowadzona analiza opiera się na efektach zdrowotnych wyznaczonych w sposób subiektywny, gdyż lata życia skorygowane o jakość zostały skalkulowane na podstawie zmian liczby punktów w skali IPSS. Należy zauważyć, że w analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania DUT+TAM (*Antonanzas 2011, Bjerklund 2012* [9]), punktacja IPSS jest głównym wyznacznikiem użyteczności. Brak „twardych” punktów końcowych skutkowało konserwatywnym przyjęciem braku różnic pomiędzy politerapiami DUT+TAM i FIN+TAM. W praktyce klinicznej, w dłuższym horyzoncie leczenia mogłyby wystąpić ewentualne różnice w skuteczności na korzyść politerapii DUT+TAM, przy założeniu, że zaobserwowana w badaniu klinicznym poprawa w jakości życia mierzona w skali IPSS miałaby przełożenie na występowanie powikłań związanych z rozrostem gruczołu krokowego.

W analizie przyjęto, iż ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu AUR w kolejnych cyklach modelu jest takie samo jak ryzyko pierwszego pojawienia się tych zdarzeń. Według opinii eksperta klinicznego brak jest publikacji jednoznacznie oceniających ryzyko kolejnego wystąpienia AUR lub zabiegu operacyjnego. W związku z tym, że w badaniu *Roehrborn 2010* przedstawiono oddzielne wyniki dla porównywanych interwencji, przyjęto konserwatywnie powyższe założenie.

Ograniczeniem analizy jest fakt, że użyteczności dla stanu „Po zabiegu chirurgicznym” przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu BPH. Monoterapia TAM wskazuje na wyższe, względem politerapii DUT+TAM,

prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, w związku z czym, przyjęcie dla TAM po zabiegu chirurgicznym użyteczności jak dla DUT+TAM bez zabiegu chirurgicznego może być traktowane jako założenie konserwatywne.

Przedstawione powyżej ograniczenia zostały w analizie ekonomicznej przyjęte w taki sposób aby były założeniami konserwatywnymi, tj. aby były założeniami na niekorzyść ocenianej interwencji –DUT+TAM.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja scharakteryzowana w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego jest nieco szersza, ponieważ obejmuje wszystkich pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami rozrostu gruczołu krokowego. Jednak w uzupełnieniu o wymagan minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, iż zastosowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zostały określone zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla produktu Duodart. Wskazanie w ChPL z kolei zostało określone na podstawie wyników badania rejestracyjnego (badanie CombAT), w którym brali udział pacjenci z objętością gruczołu krokowego powyżej 30 ml. A zatem zaproponowane wskazanie refundacyjne oparte jest na ChPL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskowaną technologię porównywano z 3 komparatorami: finasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną, dutasterydem w monoterapii oraz z tamsulozyną w monoterapii. Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, niemniej jednak w odniesieniu do wytycznych klinicznych i opinii eksperckich, wydaje się, że najprawdopodobniej technologią, która zostanie zastąpiona, jest terapia skojarzona.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy efektywności klinicznej dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną w porównaniu z finasterydem podawanym również w połączeniu z tamsulozyną, włączono jedno pierwotne, randomizowane badanie kliniczne <i>Mohanty 2006</i> , bezpośrednio porównujące stosowanie obu interwencji. Analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną wiąże się z istotnie większą redukcją nasilenia objawów LUTS w skali IPSS, w porównaniu do interwencji z zastosowaniem finasterydu w połączeniu z tamsulozyną (klinicznie istotna redukcja objawów LUTS w skali IPSS została uzyskana w obu grupach terapeutycznych). Dodatkowo oceniana interwencja istotnie lepiej poprawia maksymalny przepływ

		cewkowy w porównaniu do finasterydu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną. W ocenie pozostałych parametrów, a także w ocenie bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwiema porównywanymi interwencjami.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywotni, równy okresowi 30 lat. W analizie przyjęto założenie, iż średnia wieku w populacji leczonych wynosi 66 lat (za badaniem CombAT). Biorąc pod uwagę oszacowanie populacji przedstawione w analizie wpływu na budżet, można stwierdzić, że średnia wieku w oszacowanej populacji wynosi w przybliżeniu 64 lata. W związku z powyższym założenie o średniej wieku wynoszącej 66 lat, można uznać za słuszne. Zgodnie z informacjami pochodzącymi z tablic trwania życia GUS, 2% 66-latków dożyje 96 lat. W związku z tym przyjęto założenie jak na początku.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	W analizie nie pominięto żadnej istotnej kategorii kosztów, niemniej jednak istnieje niewielkie zróżnicowanie dotyczące kosztów w obrębie danej kategorii. Np. w analizie ekonomicznej <i>Antonanzas 2010</i> w kategorii kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem wskazuje się na konieczność wykonania badania tomografii komputerowej jamy brzusznej. Z kolei w analizie ekonomicznej <i>Walker 2013</i> w kategorii kosztów związanych z operacją chirurgiczną dodatkowo uwzględnia się koszty związane z opieką po zabiegu operacyjnym, a także koszty związane z leczeniem komplikacji pooperacyjnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTM przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz ich zgodności z deklarowanymi źródłami, sprawdzono również czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ponadto przedstawiony model porównano z innymi analizami ekonomicznymi (*Ismaila 2012, Bang 2010, Baker 2009, DiSantostefano 2006, Walker 2012, Bjerklund 2011, Antonanzas 2011*). W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie porównywano leczenia z zastosowaniem dutasterytu i tamsulozyny z leczeniem z zastosowaniem finasterydu i tamsulozyny. W większości analiz przyjęto perspektywę płatnika. W trzech analizach (*Baker 2009, Bjerklund 2011 oraz Antonanzas 2011*) przyjęto 4-letni horyzont czasowy, ale jednocześnie analizę prowadzono również w horyzoncie dożywotnym (w analizie *Antonanzas 2011* przyjęto horyzont 35 lat. Najczęściej 1 cykl w modelu wynosił jeden rok i tylko w analizie *Antonanzas 2011* przyjęto 3 miesięczny cykl (niemniej jednak, 3 miesięczny cykl przyjęto tylko w perspektywie pierwszych 4 lat, w kolejnych latach przyjęto roczny cykl). W pozostałych analizach przyjęto horyzont 20 lub 25 lat. W analizach *Ismaila 2012, Walker 2012 oraz Antonanzas 2011* dodatkowo uwzględniono koszty opieki po resekcji gruczołu krokowego bez powikłań lub z powikłaniami (zespół poresekcyjny, transfuzja krwi, wysiłkowe nietrzymanie moczu, zwężenie szyi pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej). W kilku analizach (*Ismaila 2012, Bjerklund 2011, Antonanzas 2011*) uwzględniono również dodatkowe stany zdrowia: łagodne/umiarkowane/ciężkie objawy BPH, łagodne/umiarkowane/ciężkie powikłania pooperacyjne. W większości analiz porównywano terapię

skojarzoną z zastosowaniem dutasterytu i tamsulozyny z monoterapią dutasterydem lub tamsulozyną, niemniej jednak stosowane modele były do siebie podobne.

Różnice w założeniach dla modeli opisanych w innych analizach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie różnic w założeniach dla modeli opisanych w odnalezionych analizach ekonomicznych

Publikacja	Perspektywa	Horyzont	Cykl	Koszty nie uwzględnione w AE Wnioskodawcy	Stany zdrowia nie uwzględnione w modelu wnioskodawcy	Analiza niezależna
<i>Ismaila 2012</i>	Płatn ka	25 lat	1 rok	Koszt opieki po resekcji gruczołu krokowego z lub bez powikłań (zespół porsekcyjny, transfuzja krwi, wysiłkowe nietrzymanie moczu, zwężenie szyi pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej)	Łagodne / umiarkowane / ciężkie objawy BPH	NIE
<i>Bang 2010 (abstrakt)</i>	Spoleczna	20 lat	1 rok	bd	bd	bd
<i>Baker 2009 (abstrakt)</i>	bd	4 lata i dożywotni	bd	bd	bd	bd
<i>Di Santostefano 2006</i>	Spoleczna	20 lat	1 rok	-	-	TAK
<i>Walker 2012</i>	Płatn ka	25 lat	1 rok	Koszt opieki po resekcji gruczołu krokowego z lub bez powikłań (zespół porsekcyjny, transfuzja krwi, wysiłkowe nietrzymanie moczu, zwężenie szyi pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej)	-	NIE
<i>Bjerklund 2011</i>	Płatn ka	4lata i dożywo tnia	bd	bd	Łagodne / umiarkowane / ciężkie objawy BPH, Łagodne / umiarkowane / ciężkie powikłania pooperacyjne	NIE
<i>Antonanzas 2011</i>	Płatn ka	4 lata i 35 lat	3 miesięczny cykl przez pierwsze 4 lata i roczny cykl w 5 roku	Koszt opieki po resekcji gruczołu krokowego z lub bez powikłań	Łagodne / umiarkowane / ciężkie objawy BPH, Łagodne / umiarkowane / ciężkie powikłania pooperacyjne	NIE

Podsumowując, można stwierdzić, że model przedstawiony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, mimo nieznacznych różnic, jest zbliżony z założeniami w odnalezionych analizach ekonomicznych. Na podstawie ręcznego wyszukiwania publikacji, odnaleziono również inne analizy ekonomiczne (*Baladi 2013*) dotyczące łagodnego rozrostu prostaty, w których oceniano inne interwencje (np. zabieg chirurgiczny, obserwację, leczenie z zastosowaniem finasterydu). W analizach tych przyjęto podobne stany zdrowia, które są zgodne z naturalnym przebiegiem choroby.

W analizach *Bjerklund 2011* oraz *Ismaila 2012* przyjęto założenie, iż TURP może zostać wykonany u pacjenta dwukrotnie. Kolejny zabieg wykonuje się w przypadku niepowodzenia procedury, rozumianej w analizie *Ismaila 2010* jako zredukowanie nasilenia objawów w skali IPSS o mniej niż 50%. Brakuje jednak danych pochodzących z badań klinicznych pozwalających na uwzględnienie takie założenia w analizę porównującą DUT+TAM z FIN+TAM.

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **105 801 zł/QALY**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Duodart

Tabela 29. Wyniki analizy progowej

Perspektywa NFZ		
TAM+FIN		
Perspektywa NFZ+pacjent		
TAM+FIN		

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W deterministycznej analizie wrażliwości, wnioskowana technologia, niezależnie od przyjętej perspektywy

parametru związanego z wartością użyteczności BPH (zależnej od IPSS). Przy zmianie parametru, progowa cena zbytu wynosi:

- [redacted] w analizie przeprowadzonej w perspektywie płatnika [redacted];
- [redacted] w analizie przeprowadzonej w perspektywie płatnika [redacted];
- [redacted] w analizie przeprowadzonej w perspektywie płatnika i pacjenta [redacted];
- [redacted] w analizie przeprowadzonej w perspektywie płatnika i pacjenta [redacted].

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Rysunek 2. Rozrzut całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs. FIN+TAM

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (analiza kosztów-użyteczności), była ocena opłacalności stosowania Duodartu® w leczeniu pacjentów, u których występują umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a więc w populacji nieco szerszej niż ta zdefiniowana we wniosku refundacyjnym, co wynika jednak z dostępności dowodów naukowych. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, w 30 –letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości w horyzoncie 4- i 10-letnim. Interwencję wnioskowaną – Duodart® (0,5 mg dutasterytu i 0,4 mg tamsulozyny) wnioskodawca porównywał z terapią skojarzoną składającą się z finasterydu (5 mg) i tamsulozyny (0,4 mg), monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny (0,4 mg) oraz monoterapią z zastosowaniem dutasterytu (0,5 mg). W ramach analizy weryfikacyjnej zdecydowano, iż porównanie

z terapią skojarzoną jest wystarczające i nie przedstawiono wyników porównania z monoterapią TAM lub DUT. W modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe obejmujące: zmianę nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ocena w skali IPSS), prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zgonu, wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym.

Wyniki AE wskazują, iż terapia z wykorzystaniem leku Duodart jest wysoce kosztowo-efektywna (ICUR mieści się poniżej 1xPKB per capita) w porównaniu z terapią skojarzoną FIN + TAM, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej [redacted].

- [redacted] – perspektywa NZF [redacted];
- [redacted] – perspektywa NFZ [redacted];
- [redacted] – perspektywa wspólna [redacted];
- [redacted] – perspektywa wspólna [redacted].

Należy zaznaczyć, iż niepewność parametrów nie wpływa na wnioski z analizy podstawowej. Analitycy Agencji nie stwierdzili również błędów czy ograniczeń, które mogłyby wpływać na wnioski płynące z analizy.

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych, dutasterytu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną, nie porównywano z terapią skojarzoną. Mimo braku możliwości porównania wniosków płynących z odnalezionych analiz z analizą ekonomiczną wnioskodawcy (ze względu na brak analiz ekonomicznych, w których komparatorem byłaby terapia skojarzona), można stwierdzić, że model przedstawiony przez wnioskodawcę jest zbieżny z modelami przedstawionymi w odnalezionych analizach. Obliczone inkrementalne współczynniki użyteczności kosztowej nie przekraczają przyjętego w analizie proggu opłacalności. Należy zauważyć, [redacted] (analiza z perspektywy płatnika), dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi terapię dominującą.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Duodart® w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz budżetu pacjenta. Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Duodart.

Populacja i wielkość sprzedaży

Prognozowana liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy Duodart wyniesie **7 387** roku 2013 oraz **29 835** i **60 251** w latach 2014 i 2015.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane opublikowane przez NFZ w postaci komunikatu DGL (dane dla grup limitowych 76.0 i 77.0). W sensie dodatkowym, populacja została dodatkowo powiększona o dane pochodzące z [redacted].

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, dla lat 2013-2015.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- istniejącym: produkt leczniczy Duodart nie zostaje wprowadzony na wykaz leków refundowanych; rynek refundowanych leków stosowanych u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu prostaty zachowuje stan aktualny;
- nowym: produkt leczniczy Duodart zostaje wpisany na wykaz leków refundowanych; produkt Duodart przejmuje część udziałów produktów aktualnie refundowanych z grup limitowych 76.0 i 77.0.

Dla scenariusza nowego przyjęto dwa warianty: wariant 1 - Duodart® przejmuje udziały finasterydu stosowanego w skojarzeniu z tamsulozyną; wariant 2 - Duodart® przejmuje udziały finasterydu stosowanego w skojarzeniu z dowolnym α -blokerem.

Ponadto sprawdzano scenariusz minimalny, maksymalny i dodatkowy oparty o dane [redacted].

Koszty

Koszty poszczególnych leków – w postaci średnich ważonych kosztów DDD poszczególnych leków z danej grupy (z uwzględnieniem udziałów w liczbie zrefundowanych DDD).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, w czasie jakie upłynęło od złożenia wniosku ukazało się nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26.06.2013 r. Na liście leków refundowanych nastąpiły następujące zmiany: <ul style="list-style-type: none"> - na listę został wprowadzony produkt leczniczy zawierający finasteryd – Finapros (urzędowa cena zbytu – 46,44 PLN); - zmieniła się cena 2 produktów zawierających finasteryd – Penester 30 tab. oraz Penester 90 tab. (odpowiednio zmiana urzędowej ceny zbytu z 34,56 PLN na 22,63 PLN i z 77,76 PLN na 74,52 PLN); - na listę zostały wprowadzone produkty lecznicze zawierające tamsulozynę – TamisPras, Tanyz Eras, Upox (odpowiednio urzędowa cena zbytu wynosi: 19,66 PLN; 38,88 PLN; 20, 93 PLN); - uległa zmianie cena jednego produktu leczniczego zawierającego tamsulozynę – Fokusin (zmiana urzędowej ceny zbytu z 20,29 PLN na 19,96 PLN); - na listę został wprowadzony produkt leczniczy zawierający doxazosynę – Kamiren (urzędowa cena zbytu wynosi 38,88 PLN).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 2,38 mln Rok 2: 2,41 mln
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 3: 2,43 mln

Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	240
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 242 Rok 2: 245 Rok 3: 247
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 7 387 Rok 2: 29 835 Rok 3: 60 251

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane opublikowane przez NFZ w postaci komunikatu DGL. W scenariuszu dodatkowym opartym o dane [redacted] liczbę pacjentów z analizy podstawowej powiększono o różnicę pomiędzy liczebnością wynikającą z danych [redacted] i liczebnością wynikającą z danych NFZ.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	1 107 910	1 118 693	1 129 580
	ALF	750 581	757 886	765 262
FIN+DOK	FIN	23 883 895	24 116 345	24 351 056
	DOK	20 177 033	20 373 405	20 571 689
FIN+TAM	FIN	33 264 995	33 588 745	33 915 647
	TAM	28 077 504	28 350 767	28 626 690
FIN+TER	FIN	718 052	724 916	731 971
	TER	620 121	626 156	632 250
FIN		29 106 415	29 389 693	29 675 727
ALF		8 693 377	8 777 985	8 863 417
DOK		39 186 793	39 568 177	39 953 273
TAM		70 154 221	70 836 995	71 526 414
TER		614 301	620 280	626 317
DUT		150	152	153
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	1 107 910	1 118 693	1 129 580
	ALF	750 581	757 886	765 262
FIN+DOK	FIN	23 883 895	24 116 345	24 351 056
	DOK	20 177 033	20 373 405	20 571 689
FIN+TAM	FIN	33 264 995	33 588 745	33 915 647
	TAM	28 077 504	28 350 767	28 626 690
FIN+TER	FIN	718 052	724 916	731 971
	TER	620 121	626 156	632 250
FIN		29 106 415	29 389 693	29 675 727
ALF		8 693 377	8 777 985	8 863 417
DOK		39 186 793	39 568 177	39 953 273
TAM		70 154 221	70 836 995	71 526 414
TER		614 301	620 280	626 317
DUT		150	152	153
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

Perspektywa pacjenta – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	182 454	184 230	186 023
	ALF	1 101 085	1 111 801	1 122 622
FIN+DOK	FIN	5 559 245	5 613 350	5 667 982
	DOK	9 516 217	9 608 833	9 702 351
FIN+TAM	FIN	7 780 776	7 856 502	7 932 965
	TAM	8 711 342	8 796 125	8 881 733
FIN+TER	FIN	102 319	103 315	104 321
	TER	460 132	464 610	469 132
FIN		7 701 297	7 776 250	7 851 932
ALF		3 077 855	3 107 810	3 138 057
DOK		16 092 879	16 249 503	16 407 650
TAM		22 873 499	23 096 114	23 320 896
TER		460 787	465 271	469 800
DUT		0	0	0
Perspektywa pacjenta – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	182 454	184 230	186 023
	ALF	1 101 085	1 111 801	1 122 622
FIN+DOK	FIN	5 559 245	5 613 350	5 667 982
	DOK	9 516 217	9 608 833	9 702 351
FIN+TAM	FIN	7 780 776	7 856 502	7 932 965
	TAM	8 711 342	8 796 125	8 881 733
FIN+TER	FIN	102 319	103 315	104 321
	TER	460 132	464 610	469 132
FIN		7 701 297	7 776 250	7 851 932
ALF		3 077 855	3 107 810	3 138 057
DOK		16 092 879	16 249 503	16 407 650
TAM		22 873 499	23 096 114	23 320 896
TER		460 787	465 271	469 800
DUT		0	0	0

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	1 107 910	1 118 693	1 129 580
	ALF	750 581	757 886	765 262
FIN+DOK	FIN	23 883 895	24 116 345	24 351 056
	DOK	20 177 033	20 373 405	20 571 68
FIN+TAM	FIN	31 560 973	26 706 320	20 016 830
	TAM	26 639 215	22 541 618	16 895 317
FIN+TER	FIN	718 052	724 916	731 971
	TER	620 121	626 156	632 250
FIN		29 106 415	29 389 693	29 675 727

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

ALF		8 693 377	8 777 985	8 863 417
DOK		39 186 793	39 568 177	39 953 273
TAM		70 154 221	70 836 995	71 526 414
TER		614 301	620 280	626 317
DUT		150	152	153
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	1 075 934	989 544	868 769
	ALF	728 918	670 391	588 569
FIN+DOK	FIN	23 194 568	21 332 201	18 728 576
	DOK	19 594 692	18 021 370	15 821 837
FIN+TAM	FIN	32 304 914	29 711 048	26 084 772
	TAM	27 267 143	25 077 775	22 016 997
FIN+TER	FIN	697 328	641 213	562 935
	TER	602 223	553 869	486 268
FIN		29 106 415	29 389 693	29 675 727
ALF		8 693 377	8 777 985	8 863 417
DOK		39 186 793	39 568 177	39 953 273
TAM		70 154 221	70 836 995	71 526 414
TER		614 301	620 280	626 317
DUT		150	152	153
Perspektywa pacjenta – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	182 454	184 230	186 023
	ALF	1 101 085	1 111 801	1 122 622
FIN+DOK	FIN	5 559 245	5 613 350	5 667 982
	DOK	9 516 217	9 608 833	9 702 351
FIN+TAM	FIN	7 382 200	6 246 683	4 681 99
	TAM	8 265 098	6 993 775	5 241 951
FIN+TER	FIN	102 319	103 315	104 321
	TER	460 132	464 610	469 132
FIN		7 701 297	7 776 250	7 851 932
ALF		3 077 855	3 107 810	3 138 057
DOK		16 092 879	16 249 503	16 407 650
TAM		22 873 499	23 096 114	23 320 896
TER		460 787	465 271	469 800
DUT		460 787	465 271	469 800
Perspektywa pacjenta – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	177 188	162 961	143 071
	ALF	1 069 306	983 448	863 416
FIN+DOK	FIN	5 398 796	4 965 309	4 359 286
	DOK	9 241 563	8 499 528	7 462 149
FIN+TAM	FIN	7 556 210	6 949 497	6 101 301

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

	TAM	8 459 919	7 780 645	6 831 006
FIN+TER	FIN	99 366	91 388	80 234
	TER	446 852	410 973	360 813
FIN		7 701 297	7 776 250	7 851 932
ALF		3 077 855	3 107 810	3 138 057
DOK		16 092 879	16 249 503	16 407 650
TAM		22 873 499	23 096 114	23 320 896
TER		460 787	465 271	469 800
DUT		0	0	0

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	0	0	0
	ALF	0	0	0
FIN+DOK	FIN	-1 704 022	-6 882 425	-13 898 816
	DOK	-1 438 289	-5 809 149	-11 731 373
FIN+TAM	FIN	0	0	0
	TAM	0	0	0
FIN+TER	FIN	0	0	0
	TER	0	0	0
FIN			0	0
ALF			0	0
DOK			0	0
TAM			0	0
TER			0	0
DUT			0	0
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	-31 976	-129 149	-260 812
	ALF	-21 663	-87 495	-176 694
FIN+DOK	FIN	-689 327	-2 784 144	-5 622 481
	DOK	-582 341	-2 352 035	-4 749 852
FIN+TAM	FIN	-960 080	-3 877 698	-7 830 874
	TAM	-810 361	-3 272 992	-6 609 6
FIN+TER	FIN	-20 724	-83 703	-169 036
	TER	-17 898	-72 287	-145 982
FIN		0	0	0
ALF		0	0	0
DOK		0	0	0
TAM		0	0	0
TER		0	0	0
DUT		0	0	0

Perspektywa pacjenta – wariant 1				
FIN+ALF	FIN	0	0	0
	ALF	0	0	0
FIN+DOK	FIN	0	0	0
	DOK	0	0	0
FIN+TAM	FIN	-398 576	-1 609 819	-3 250 972
	TAM	-446 244	-1 802 350	-3 639 782
FIN+TER	FIN	0	0	0
	TER	0	0	0
	FIN		0	0
	ALF		0	0
	DOK		0	0
	TAM		0	0
	TER	0	0	0
	DUT	0	0	0
Perspektywa pacjenta – wariant 2				
FIN+ALF	FIN	-5 266	-21 269	-42 951
	ALF	-31 779	-128 353	-259 205
FIN+DOK	FIN	-160 449	-648 041	-1 308 695
	DOK	-274 653	-1 109 305	-2 240 202
FIN+TAM	FIN	-224 566	-907 004	-1 831 664
	TAM	-251 423	-1 015 480	-2 050 727
FIN+TER	FIN	-2 953	-11 927	-24 087
	TER	-13 280	-53 638	-108 319
	FIN	0	0	0
	ALF	0	0	0
	DOK	0	0	0
	TAM	0	0	0
	TER	0	0	0
	DUT	0	0	0

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	FIN+ALF	FIN	-23 323	-94 199	-190 232
		ALF	-15 801	-63 817	-128 877
	FIN+DOK	FIN	-502 783	-2 030 705	-4 100 938
		DOK	-424 749	-1 715 533	-3 464 459
	FIN+TAM	FIN	-700 266	-2 828 324	-5 711 702
		TAM	-591 063	-2 387 263	-4 820 994
	FIN+TER	FIN	-15 116	-61 052	-123 292
		TER	-13 054	-52 725	-106 47
		FIN	0	0	0

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

	ALF		0	0	0
	DOK		0	0	0
	TAM		0	0	0
	TER		0	0	0
	DUT		0	0	0
Perspektywa pacjenta					
FIN+ALF	FIN		-3 841	-15 513	-31 328
	ALF		-23 179	-93 619	-189 060
FIN+DOK	FIN		-117 028	-472 669	-954 5
	DOK		-200 327	-809 107	-1 633 964
FIN+TAM	FIN		-163 794	-661 553	-1 335 983
FIN+TER	TAM		-183 384	-740 674	-1 495 764
	FIN		-2 154	-8 700	-17 569
	TER		-9 686	-39 122	-79 006
	FIN		0	0	0
	ALF		0	0	0
	DOK		0	0	0
	TAM		0	0	0
	TER		0	0	0
	DUT		0	0	0
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych					
FIN+ALF	FIN		0	0	0
	ALF		0	0	0
FIN+DOK	FIN		0	0	0
	DOK		0	0	0
FIN+TAM	FIN		-3 402 826	-13 743 775	-27 755 072
	TAM		-2 872 174	-11 600 510	-23 426 823
FIN+TER	FIN		0	0	0
	TER		0	0	0
	FIN		0	0	0
	ALF		0	0	0
	DOK		0	0	0
	TAM		0	0	0
	TER		0	0	0
	DUT		0	0	0
Perspektywa pacjenta					
FIN+ALF	FIN		0	0	0

--	--	--	--	--	--

W dwóch wariantach podstawowych oraz analizie scenariusza minimalnego i scenariusza maksymalnego, wykazano [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na częste zmiany w obwieszczeniach Ministra Zdrowia, związane z pojawianiem się i znikaniem produktów leczniczych z listy leków refundowanych, a co za tym idzie, częstymi zmianami urzędowych cen zbytu oraz limitów, przeanalizowano dane z ostatniego roku. Z analizy danych wynika, iż fluktuacje dotyczące cen i limitów w rozważanych grupach limitowych są niewielkie oraz, że ceny i limity utrzymywały się na względnie stałym poziomie. W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Wydaje się, że obserwowane na wykazach zmiany na mają wpływu na wnioski płynące z analizy wpływu na budżet.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Duodart®, stosowanego w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz budżetu pacjenta.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz pacjenta. Analizę przeprowadzono dla 3-letniego horyzontu czasowego (lata 2013-2015).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta stosując 2 scenariusze: istniejący – zakładający brak wprowadzenia produktu leczniczego Duodart® na wykaz leków refundowanych; nowy – zakładający wpisanie produktu leczniczego Duodart® do wykazu leków refundowanych. Dla scenariusza nowego przyjęto dwa warianty: wariant 1 - Duodart® przejmuje udziały finasterydu stosowanego w skojarzeniu z tamsulozyną; wariant 2 - Duodart® przejmuje udziały finasterydu stosowanego w skojarzeniu z dowolnym α -blokerem. Ponadto sprawdzano scenariusz minimalny, maksymalny i dodatkowy oparty o dane [redacted].

[redacted]

W **wariantcie pierwszym** produkt leczniczy Duodart odbiera udziały politerapii finasteryd+tamsulozyna. W wariantcie tym całkowite roczne nakłady finansowe na refundację leków w scenariuszu istniejącym oszacowano na:

- W 2013 roku: [redacted]
- W 2014 roku: [redacted]
- W 2015 roku: [redacted]

Całkowite roczne nakłady finansowe na refundację leków w scenariuszu nowym oszacowano na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

Koszty inkrementalne pomiędzy scenariuszem nowym i scenariuszem istniejącym zostały oszacowane na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

W **wariancie drugim** produkt leczniczy Duodart odbiera udziały politerapii finasteryd + dowolny antagonistą α . W wariancie tym całkowite roczne nakłady finansowe na refundację leków w scenariuszu istniejącym oszacowano na:

- W 2013 roku: [redacted]
- W 2014 roku: [redacted]
- W 2015 roku: [redacted]

Całkowite roczne nakłady finansowe na refundację leków w scenariuszu nowym oszacowano na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

Koszty inkrementalne pomiędzy scenariuszem nowym i scenariuszem istniejącym zostały oszacowane na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

W wariancie minimalnym koszty inkrementalne zostały oszacowane na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

W wariancie maksymalnym koszty inkrementalne zostały oszacowane na:

- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

W wariancie dodatkowym z populacją oszacowaną w oparciu o dane [redacted] (w którym Duodart® odbiera udziały w rynku politerapii finasteryd + dowolny α -bloker) koszty inkrementalne zostały oszacowane na:

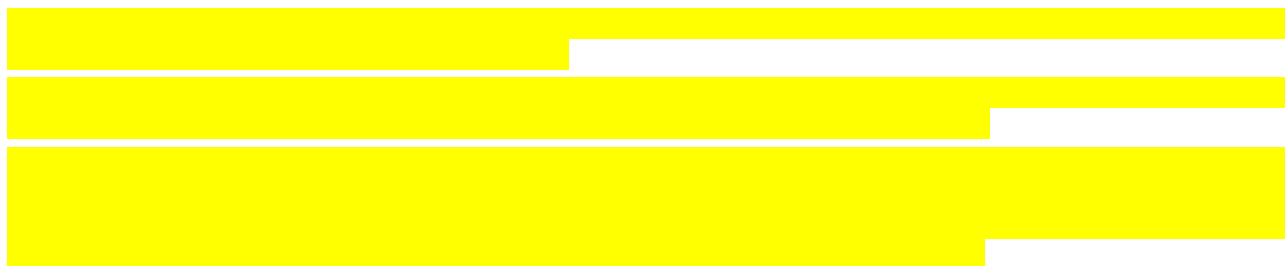
- W 2013 roku: [redacted];
- W 2014 roku: [redacted];
- W 2015 roku: [redacted].

Nie odnaleziono błędów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

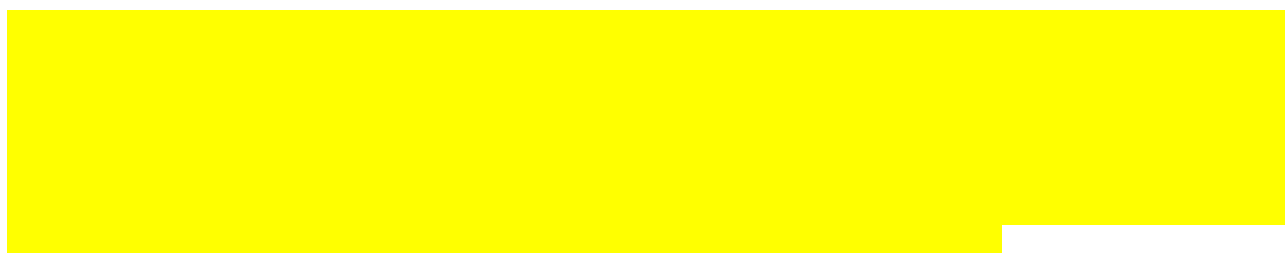
Podsumowując, można stwierdzić, że wprowadzenie Duodartu® na listę leków refundowanych,

[redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego i finansowanie ze środków publicznych lub ubezpieczycieli prywatnych dotyczących zastosowania Dutasteredu® w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2008-2013), opublikowane w języku polskim lub angielskim. Wytycznych poszukiwano w bazach bibliograficznych oraz serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych: *Guidelines International Networks (GIN)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Prescrire*, *Belgian Federal Health care Knowledge Centre (KCE)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Trip DataBase*, *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)*, *Danish Health and Medicines Authority*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, *Haute Autorite de Sante (HAS)*, *Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH)*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*, *Scottish Medical Consortium (SMC)*, *Department of Health UK*, *Greater Manchester Medicines management Group (GMM-NTS)*, *Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRACK)*, *All Wales Medicines Strategy Group*, *NHS - Prescribing & Clinical Effectiveness Newsletter*, *NHS - Salford Royal*, *Berkshire West NHS*, *East Lancashire Health Economy Medicines Management Board*, *The Lancashire Medicines Management Group*, *Hertfordshire NHS*, *North Mersey Area Medicines Management Committee (NMAMMC)*, *Danish Health and Medicines Authority*, *Pan Mersey Area Prescribing Committee*.

8.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do preparatu złożonego, zawierającego alfa-bloker i inhibitor 5-alfa-reduktazy.

W większości wytycznych dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wymienia się jednak terapię skojarzoną tymi dwoma grupami leków, jako opcję terapeutyczną skuteczniejszą od monoterapii, w przypadku jednoczesnych: średnich do ciężkich objawów LUTS, powiększonej prostaty (> 40ml) oraz zmniejszonym maksymalnym przepływie cewkowym.

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
EAU 2012	Postępowanie z objawami dolnych dróg	przegląd systematyczny	Kombinacja: alfa1-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy jest rekomendowana jako terapia długotrwała (>12 mcy), w przypadku umiarkowanych do ciężkich LUTS z ryzykiem progresji choroby (m.in.:

	moczowych u mężczyzn		powiększoną prostatą, podwyższone PSA, zaawansowany wiek).
FMSD 2008	Postępowanie w BPH	przegląd systematyczny	Terapia złożona alfa ₁ -bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy jest bardziej skuteczna niż monoterapie
AUA 2010	Postępowanie w BPH	przegląd systematyczny + konsensus ekspertów	Kombinacja: alfa1-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy jest właściwą i skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych BPH.
BAUS 2010	Postępowanie z objawami dolnych dróg moczowych u mężczyzn w podstawowej opiece zdrowotnej	przegląd literatury + konsensus ekspertów	Leczenie złożone alfa-bloker + inhibitor 5-alfa-reduktazy jest lepszą niż monoterapia opcją terapeutyczną dla pacjentów z powiększoną prostatą w badaniu palpacyjnym i ultrasonograficznym oraz podniesionym poziomem PSA.
CUA 2010	Postępowanie w BPH	przegląd literatury + konsensus ekspertów	Terapia złożona alfa-bloker + inhibitor 5-alfa reduktazy rekomendowana jest jako opcjonalna - badania wykazały korzystne działanie terapii złożonej w porównaniu do monoterapii (1A)

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2010 (Australia)	Stosowanie Duodartu® w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w sytuacji kiedy pierwotne leczenie zostało rozpoczęte przez urologa	<p><u>Zalecenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ PBCA <u>rekomenduje</u> wpisanie na listę dutasterytu połączonego z tamsulozyną na podstawie minimalizacji kosztów w odniesieniu do stosowania dytasterytu w połączeniu z prazosyną. ➤ PBCA rekomenduje przepisywanie stałej dawki dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną przez pielęgniarki, jako kontynuację terapii.
Hertfordshire NHS 2011 (Wlk. Brytania)	Stosowanie Combodartu® w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<p><u>Zalecenie:</u> <i>Hertfordshire Medicines Management Committee nie rekomenduje</i> przepisywania Combodartu® w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w podstawowej i stacjonarnej opiece zdrowotnej, ze względu na wysoki koszt w porównaniu z innymi skojarzeniami leków z grupy α-blokerów oraz inhibitorów 5α-reduktazy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brakuje dowodów wskazujących na to, że Combodart® jest skuteczniejszy od innych skojarzeń leków z grupy α-blokerów oraz inhibitorów 5α-reduktazy. ➤ Nie zbadano korzyści płynących ze stosowania Combodartu® w LUTS. ➤ Badania, w których oceniano czas do wystąpienia ostrego zatrzymania moczu lub operacji był istotnie niższy w terapii skojarzonej w porównaniu z tamsulozyną, ale nie w porównaniu z dutasterylem. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Brakuje dowodów, że Combodart® jest bezpieczniejszy niż inne połączenia leków z grupy α-blokerów oraz inhibitorów 5α-reduktazy. ➤ Badania odnoszące się do działań niepożądanych wskazywały na istotnie wyższe wyniki w grupie, u której stosowano leczenie skojarzone, w porównaniu z grupą leczoną tamsulozyną lub dutasterylem. <p><u>Koszt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Combodart® jest droższy niż inne zestawienia leków z grupy α-blokerów oraz inhibitorów 5α-reduktazy. <p><u>Czynnik związany z pacjentami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Combodart® może być dużo bardziej wygodny w stosowaniu dla pacjentów niż podawanie leczenia skojarzonego składającego się z dwóch osobnych preparatów.
Berkshire West NHS 2011 (Wlk. Brytania)	Priorytet dotyczący przepisywania Dutasterytu w skojarzeniu z Tamsulozyną	<p><u>Problem:</u></p> <p>Uznano, że dwa osobne składniki Combodartu nie muszą być stosowane długoterminowo. Tamsulozyna powinna być stosowana w leczeniu ostrych objawów i może nie być dłużej podawana, natomiast dutasteryd może być podawany w długim terminie i potrzeba dłuższego czasu, żeby osiągnąć efekt leczenia. Istniały obawy, że</p>

	(Combodart®) w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty	stosowanie skojarzonego leczenia nie pozwoli na elastyczne dawkowanie leków i że tamsulozyna będzie podawana bez potrzeby. <u>Zalecenia:</u> Dutasteryd w skojarzeniu z Tamsulozyną (Combodart®) w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powinien mieć niski priorytet z wyjątkiem pacjentów, którzy potrzebują stosowania obu leków w długiej perspektywie.
MMMMB 2011 (Wlk. Brytania)	Stosowanie Combodartu®	<u>Zalecenia:</u> <i>The Mid Mersey Medicines Management Board</i> nie rekomenduje w rytunowej praktyce przepisywania skojarzonego produktu zawierającego 400 mikrogramów tamsulozyny i 500 mg dutasteredu (Combodartu®). <u>Uzasadnienie:</u> Na chwilę wydania rekomendacji, finasteryd jako lek z grupy inhibitorów 5 α -reduktazy nie jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia. Produktu skojarzone nie są rutynowo rekomendowane z powodu trudności w dobraniu indywidualnej dawki leków.
NMAMMC 2011 (Wlk. Brytania)	Przepisywanie Combodartu® stosowanego w leczeniu pacjentów z objawami LUTS związanymi z BPH, w podstawowej opiece zdrowotnej po początkowym rozpoczęciu leczenia przez specjalistę	<u>Zalecenie:</u> Lek można przepisywać w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej po rozpoczęciu leczenia przez specjalistę, po skontaktowaniu się lekarza podstawowej opieki zdrowotnej ze specjalistą.
GMMMMG, 2010	Combodart® w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz w redukowaniu ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz operacji u osób z łagodnymi lub ciężkimi objawami BPH	<u>Zalecenie:</u> <i>The New Therapies Subgroups of the Greater Manchester Medicines management Group</i> <u>nie rekomenduje</u> stosowania Combodartu® w zarejestrowanych wskazaniach. Według ustalonych kryteriów, Combodart® otrzymał niski priorytet statusu refundacyjnego. <u>Uzasadnienie:</u> Choć przyjęto korzyści płynące z leczenia skojarzonego wskazane przez NICE, stwierdzono, że różnica w skuteczności pomiędzy dwiema terapiami jest na tyle niewielka, że w pierwszej linii leczenia powinno się stosować leki bardziej kosztowo efektywne. Przy zastosowaniu cen dla Combodartu® z sierpnia 2010 roku, koszt 28-dniowej terapii dla jednego pacjenta oszacowano na 19.80£, podczas gdy koszt terapii z zastosowaniem 5mg finasterydu w politerapii z 0,4mg tamsulozyny oszacowano na 6.73£, a koszt zastosowania 5mg finasterydu w politerapii z 4mg doksazosyny na 4.44£.
SMC 2010 (Szkocja)	Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; redukcja ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz operacji wśród pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego	<u>Zalecenie:</u> <i>Scottish Medicines Consortium</i> <u>zaakceptowało</u> stosowanie dutasteredu w politerapii z tamsulozyną (Combodart®) w ramach Szkockiego NHS,
HAS, 2012	Wprowadzenie Combodartu® na listę leków refundowanych	<u>Zalecenie:</u> Rada przejrzystości <u>rekomenduje</u> wpisanie Combodartu® na listę leków refundowanych ze środków publicznych oraz na listę leków do użytku szpitalnego i w innych publicznych instytucjach w zarejestrowanych wskazaniach i zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Poziom refundacji – 15%.
Danish Health and Medicines Authority 2010 (Dania)	Leczenie rozrostu prostaty	Finansowanie Combodartu było jednym z tematów omawianych na spotkaniu nr 338 Komitetu ds. Refundacji, które odbyło się dnia 22 czerwca 2010 roku. <u>Zalecenie:</u> Aplikacja o objęcie leku refundacją została <u>odrzucona</u> . <u>Uzasadnienie:</u> Komitet oparł swoją rekomendację o fakt, iż cena jest nieproporcjonalna do efektu terapeutycznego. Rekomendacja ta ma zastosowanie w momencie, gdy Combodart® jest porównywany z inną kombinacją leczenia za pomocą leków z grupy α -blokerów i tańszym inhibitorem 5- α -reduktazy (finasterydem). Efekty takiego leczenia zestawia się obok siebie, jednak cena Combodartu® jest znacząco wyższa niż leczenie α -blokerem w zestawieniu z finasterydem. Ponadto inne α -blokerki mają mniejszą liczbę działań niepożądanych niż tamsulozyna, która jest jedną z substancji czynnych zawartych w combodarcie. Komitet uznał również, iż combodart jest nieodpowiedni w pierwszej linii leczenia BPH, ponieważ leczenie skojarzone powinno być stosowane u pacjentów z powiększoną prostatą, u których istnieje ryzyko rozwoju choroby. Komitet nie uznał za możliwe zidentyfikowanie specyficznej choroby lub grupy

		<p>pacjentów, która mogła by skorzystać z objęcia leku Combodart® refundacją.</p> <p>Dnia 24 sierpnia 2010 roku odbyło się kolejne spotkanie Komitetu, podczas którego rozważano m.in. komentarz firmy do wydanej rekomendacji dotyczącej Combodartu®.</p> <p><u>Zalecenie:</u> Komitet utrzymał poprzednie stanowisko.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet nie odnalazł żadnej ekonomicznej analizy dla przedmiotowego wniosku, ponieważ jako technologie alternatywne zostały uwzględnione tylko α-blokery stosowane w monoterapii. Komitet stwierdził. Że zestawienie tańszych leków z grupy α-blokerów z lekami z grupy inhibitorów 5-α-reduktazy stanowi dużo bardziej odpowiednią alternatywę dla Combodartu®.</p> <p>Komitet utrzymał stanowisko, że Combodart® nie powinien stanowić pierwszej linii leczenia BPH, co znajduje swoje poparcie w przeglądzie dotyczącym produktu przygotowanym przez <i>Institute for rational Pharmacotherapy</i>, międzynarodowych wytycznych klinicznych oraz doświadczeniu klinicznym Komitetu.</p> <p>Komitet stwierdził ponadto, że ryzyko rozwoju złośliwego raka prostaty, jakie było przedmiotem jednego z badań dotyczących finasterydu, po wzięciu pod uwagę błędu metodologicznego, nie jest zwiększone. W związku z tym Komitet nie odnalazł żadnego dowodu aby stwierdzić, że ryzyko rozwoju złośliwego nowotworu prostaty jest różne w przypadku zastosowania leczenia finasterydem lub dutasterylem.</p>
--	--	---

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: z Australii, Francji, Danii i Szkocji. Refundacja Duodartu®/Combodartu® jest rekomendowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przez PBAC, HAS oraz SMC. Natomiast Danish Health and Medicines Authority nie rekomenduje finansowania Duodartu®/Combodartu® z powodu wysokiego kosztu leczenia w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Dodatkowo odnaleziono 5 lokalnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Combodart® w Wlk. Brytanii. W 3 z nich (*Hertfordshire NHS, MMMMB 2011 i GMMMM 2010*) nie zaleca się rutynowego stosowania Combodartu z powodów takich, jak: wysoki koszt w porównaniu z innymi skojarzeniami leków z grupy α-blokerów oraz inhibitorów 5α-reduktazy, czy trudność w dobraniu indywidualnej dawki

W rekomendacji *Berkshire West NHS 2011* zwraca się uwagę, że Combodart® powinien mieć niski status w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, za wyjątkiem pacjentów, którzy potrzebują stosowania obu leków w długiej perspektywie. Rekomendacja *NMAMMC 2011* nie dotyczy *stricte* stosowania Combodartu® w konkretnym wskazaniu, lecz koncentruje się na możliwości przepisywania preparatu przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W zaleceniu tym podkreśla się, iż lek można przepisywać w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej o ile leczenie zostanie rozpoczęte przez lekarza specjalistę.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania Duodartu®/Combodartu® w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	EAU 2012	+			
	Finlandia	FMSD 2008	+			
	USA	AUA 2010	+			
	Wlk. Brytania	BAUS 2010	+			
	Kanada	CUA 2010	+			
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2010	+			
	Wielka Brytania	Hertfordshire NHS 2011			+	
		Berkshire West NHS		+		Dutasteryd w skojarzeniu z Tamsulozyną (Combodart®) w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego powinien mieć

w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołka krokowego

		2011			niski priorytet z wyjątkiem pacjentów, którzy potrzebują stosowania obu leków w długiej perspektywie.
		MMMMB 2011		+	Produkty skojarzone nie są rutynowo rekomendowane z powodu trudności w dobraniu indywidualnej dawki leków.
		NMAMMC, 2011		+	Lek można przepisywać w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej po rozpoczęciu leczenia przez specjalistę, po skontaktowaniu się lekarza podstawowej opieki zdrowotnej ze specjalistą.
		GMMMG 2010		+	
Francja	HAS, 2012	+			
Szkocja	SMC, 2010	+			
Dania	Danish Health and Medicines Authority, 2010			+	

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein				
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■

Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Wielka Brytania				
Włochy				

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Dutasterydu w leczeniu pacjentów umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Skuteczność takiego skojarzonego postępowania farmakologicznego potwierdzona została naukowymi badaniami, w których stwierdzono zmniejszenie ryzyka zatrzymania moczu, a tym samym i leczenia operacyjnego chorych z BPH; ➤ Stwierdzono większą skuteczność dutasterydu wchodzącego w skład Duodartu niż dotychczas stosowanego finasterydu w zakresie zmniejszenia zalegania moczu w pęcherzu; ➤ Duodart jest wygodną formą leku (1 tabletką zawiera 2 leki). 	Brak	Duodart będąc postacią leku złożonego z uroselektywnego α -blokerem oraz inhibitorem 5- α -reduktazy stanowi jeszcze jedną, skuteczną i uznaną formę farmakologicznego leczenia skojarzonego możliwą do zastosowania u chorych z umiarkowanymi i nasilonymi (ciężkimi) objawami z dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu łagodnego rozrostu stercza (BPH), którego finansowanie ze środków publicznych jest uzasadnione .
	Brak jednoznacznej opinii. Ze względu na obszerność stanowiska własnego, przytoczono je pod niniejszą tabelą.		

⁵ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

[REDACTED]	Brak jednoznacznej opinii. Ze względu na obszerność stanowiska własnego, przytoczono je pod niniejszą tabelą.		
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Potwierdzona i istotnie statystyczna poprawa LUTS, ➤ Redukcja względnego ryzyka zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia chirurgicznego. 	Brak	Na podstawie dostępnego piśmiennictwa, objęcie refundacją produktu leczniczego Duodart jest zasadne , ze względu na potwierdzoną i istotną statystycznie poprawę LUTS, redukcję względnego ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia chirurgicznego.

Stanowisko własne**ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu**

- Lek Duodart® zawiera dwie substancje czynne: dutasteryd (inhibitor 5- α -reduktazy (5ARI) blokujący dwa izoenzymy 5- α -reduktazy typu 1-go i 2-go) oraz tamsulozynę (antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego (ARA). Połączenie dwóch leków spowodowało zaistnienie możliwości leczenia umiarkowanych i ciężkich LUTS towarzyszących znacznemu powiększeniu gruczołu krokowego. Lek Duodart® o skojarzonym działaniu dwóch substancji czynnych w leczeniu tego schorzenia (BPH+LUTS) jest optymalnym w przypadku tego schorzenia.
- U mężczyzn ze średniego stopnia i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu łagodnego rozrostu stercza (BPH), leczeniem z wyboru jest wdrożenie leczenia farmakologicznego. W leczeniu objawów LUTS w przebiegu BPH jest podawanie leków z grupy ARA. Leki te zmniejszają napięcie mięśni gładkich stercza i szyi pęcherza moczowego ułatwiając wydalanie moczu w czasie kilku godzin od podania. W przypadku znacznego powiększenia stercza > 40 cm³, wskazane jest wdrożenie leczenia skojarzonego, tzn. do leku α -adrenergicznego należy dołączyć lek – inhibitor enzymu 5- α -reduktazy. Leki z tej grupy blokują w komórkach sterczowych konwersję testosteronu do jego postaci czynnej dihydrotestosteronu, powodując zahamowanie wzrostu lub/i apoptozę komórek sterczowych, a w następstwie tego powolne zmniejszanie się objętości stercza.
- W wyniku stosowania wielomiesięcznego (>1 roku) Duodartu® następuje zmniejszenie objętości stercza o około 26-30% (kiedy był stosowany u mężczyzn ze sterczem o objętości > 30 cm³, gdyż wtedy zaobserwowano trwały efekt kliniczny i poprawę w oddawaniu moczu po zmniejszeniu gruczołu krokowego). Lek Duodart® zmniejszył też ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu i konieczność leczenia zabiegowego.
- Terapia skojarzona w przebiegu BPH tj. połączenie inhibitora 5- α -reduktazy z α_1 -blokerem wg. wielu autorów jest bardziej efektywna niż podawanie tylko jednego z tych leków (wyniki badań dwóch badań klinicznych MTOPS i CombAT). Wg. wytycznych *Guidelines* z 2013 roku, leczenie skojarzone jest również najbardziej efektywne w zapobieganiu progresji choroby i jej nawrotom.
- Lek Duodart®, może też być stosowany, jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego BPH, celem zmniejszenia jego objętości i krwawienia podczas zabiegu, oraz w okresie pooperacyjnym.
- Duodart® powinien być zalecanu u mężczyzn z LUTS w przebiegu BPH zgodnie z oceną urologa:
 - u pacjentów ze znacznymi dolegliwościami LUTS ocenionymi wg skali IPSS oraz z osłabionym przepływem moczu i ze stężeniem PSA > 1,5 ng/ml z objętością stercza > 40 cm³ określoną ultrasonograficznie;
 - Leczenie powinno być prowadzone co najmniej 1 rok dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego.
- W związku z wynikami badań klinicznych, lek Duodart® powinien być stosowany w celach zarówno leczniczych jak i prewencyjnych u mężczyzn ze znacznie powiększonym sterczem w przebiegu BPH i objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) celem zmniejszenia liczby zatrzymań moczu oraz liczby pacjentów wymagających leczenia operacyjnego łagodnego rozrostu stercza, co przyniesie znaczne korzyści ekonomiczne.
- Wdrożenie leczenia skojarzonego przede wszystkim dla mężczyzn w poważnym stanie ogólnym, u których istnieją istotne przeciwwskazania do zabiegowego leczenia łagodnego rozrostu stercza.

Stanowisko własne**ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:**

- U starszych mężczyzn z umiarkowanymi i ciężkimi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) w przebiegu łagodnego rozrostu stercza (BPH), postępowaniem z wyboru jest wdrożenie leczenia farmakologicznego. Pierwszą linią terapii farmakologicznej w leczeniu objawów LUTS w przebiegu BPH jest podawanie leków z grupy α -adrenergicznych (ARA). Leki te zmniejszają napięcie mięśni gładkich stercza i szyi pęcherza moczowego ułatwiając przepływ moczu w ciągu kilku godzin od podania. Nie wpływają one na redukcję objętości stercza. W przypadku znacznego powiększenia stercza $> 40 \text{ cm}^3$, wskazane jest wdrożenie leczenia skojarzonego, tzn. do leku α -adrenergicznego należy dołączyć lek – inhibitor enzymu 5- α -reduktazy (5ARI). Leki z tej grupy blokują w komórkach sterczowych konwersję testosteronu do jego postaci czynnej dihydrotestosteronu, powodując zahamowanie wzrostu i/lub apoptozę komórek sterczowych, a w następstwie tych mechanizmów powolne zmniejszanie się objętości stercza.
- Wnioskowana technologia medyczna – lek Duodart®, który zawiera dwie substancje czynne: lek dutasteryd (inhibitor 5- α -reduktazy (5ARI) blokujący dwa izoenzymy 5- α -reduktazy typu 1-go i 2-go) oraz drugi lek – tamsulozynę (antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego (ARA)). Połączenie tych dwóch leków przez producenta spowodowało, pojawianie się terapii umożliwiającej leczenie umiarkowanych i ciężkich LUTS towarzyszących znacznemu powiększeniu gruczołu krokowego.
- Opisują z dobrym skutkiem metodę leczenia BPH tym lekiem liczne prace badawcze opublikowane w znakomitych czasopismach naukowych, jak i badania kliniczne, z których najbardziej obiektywnym jest badanie „CombAT” z 4-letnią obserwacją pacjentów. Wnioski tego badania są następujące: efektem działania Duodartu® jest zmniejszenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (spadek o 25% na skali IPSS), poprawa w oddawaniu moczu i zwiększenie przepływu cewkowego, a w wyniku wielomiesięcznego (>1 roku) działania Duodartu® następuje zmniejszenie objętości stercza o około 26%-30% (kiedy był stosowany u mężczyzn ze sterczem o objętości $> 30 \text{ cm}^3$, gdyż wtedy zaobserwowano trwały efekt kliniczny i poprawę w oddawaniu moczu po zmniejszeniu gruczołu krokowego). Duodart® zmniejszał też ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu i konieczność leczenia zabiegowego.
- Terapia skojarzona objawów LUTS w przebiegu BPH, tj. połączenie inhibitora 5- α -reduktazy z α_1 -blokerem wg. wielu autorów jest bardziej efektywna niż podawanie tylko jednego z tych leków (wyniki dwóch badań klinicznych MTOPS i CombAt). Wg EAU *Guidelines* z 2013 roku, leczenie skojarzone jest również najbardziej efektywne w zapobieganiu progresji choroby i jej nawrotom, tzn.: zapobiega zatrzymaniu moczu, wzrostowi objawów LUTS – IPSS, zakażeniom dolnych dróg moczowych i nietrzymaniu moczu.
- Lek Duodart®, może też być stosowany, jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego na sterczu, celem zmniejszenia jego objętości i krwawienia podczas zabiegu, oraz w okresie pooperacyjnym.
- Duodart® powinien być zalecany u mężczyzn z LUTS w przebiegu BPH, wg. następujących kryteriów oceny po wykonanych przez urologa badaniach:
 - u pacjentów ze znacznymi dolegliwościami LUTS ocenionymi wg skali IPSS i z osłabionym przepływem moczu oraz ze stężeniem PSA $> 1,5 \text{ ng/ml}$ z objętością stercza $> 40 \text{ cm}^3$ określoną ultrasonograficznie;
 - Leczenie powinno być prowadzone co najmniej 1 rok dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego.
- Wobec wyżej wymienionych wyników badań klinicznych, lek Duodart® powinien być stosowany w celach zarówno leczniczych jak i prewencyjnych u mężczyzn ze znacznie powiększonym sterczem w przebiegu BPH i objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) celem zmniejszenia liczby zatrzymań moczu oraz liczby pacjentów wymagających leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu stercza, gdyż w ten sposób przyniesie znaczne korzyści ekonomiczne.
- Ważne jest wdrożenie tego leczenia skojarzonego przede wszystkim dla mężczyzn w poważnym stanie ogólnym, u których istnieją istotne przeciwwskazania do zabiegowego leczenia łagodnego rozrostu stercza.

Podsumowanie opinii eksperckich

Dwóch z 4 ekspertów, którzy nadesłali opinie, uważa iż finansowanie Duodartu® ze środków publicznych jest uzasadnione. Dwóch pozostałych ekspertów nie sformułowało jednoznacznego stanowiska dotyczącego zasadności finansowania Duodartu® ze środków publicznych, niemniej jednak w opiniach tych wymieniony jest cały szereg wskazań i korzyści płynących ze stosowania przedmiotowego produktu leczniczego.

Eksperci zwracają uwagę na fakt, iż skuteczność leczenia skojarzonego została potwierdzona badaniami naukowymi, w których stwierdzono zmniejszenie ryzyka zatrzymania moczu, a tym samym i leczenia operacyjnego chorych z BPH, że Duodart® stanowi wygodną dla pacjentów formę leku. Dodatkowo wskazują również, iż lek Duodart® może być stosowany jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego BPH, w celu zmniejszenia objętości gruczołu krokowego i zredukowania krwawienia w trakcie zabiegu, a także w okresie pooperacyjnym. Zdaniem ekspertów wdrożenie takiego leczenia skojarzonego jest szczególnie istotne dla mężczyzn w poważnym stanie ogólnym, u których istnieją istotne przeciwwskazania do zabiegowego leczenia łagodnego rozrostu stercza.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31 maja 2013 r.; znak: MZ-PLA-460-15020-574/ISU/13 (data wpływu do AOTM 31 maja br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: **Duodart® (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum)**; kapsułki twarde 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek - butelka, kod EAN 5909990793464 we wskazaniu N40.6 (ICD-10) leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (z ang. Benign prostatic hyperplasia- BPH) u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W stanowisku nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011 r., Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Duodart® (dutasteride + tamsulosin hydrochloride) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zdaniem Rady, preparat złożony Duodart® nie wnosił istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten mógłby być większy niż przewidywany w przedstawionych analizach, w przypadku stosowania preparatu w populacji pacjentów bez jednoznacznych wskazań do stosowania terapii łączonej, obejmującej inhibitor 5- α -reduktazy i α -adrenolityk.

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) jest chorobą związaną z rozrostem komórek gruczołowych. Występuje u ponad 40% mężczyzn powyżej 50 roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn powyżej 60 roku życia. Odstek mężczyzn po 70 roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi ok 80%.

Według danych GUS za rok 2010 w Polsce żyje obecnie prawie 8 mln mężczyzn powyżej 40 r.ż. Przy założeniu, że u 50% z nich dojdzie do rozwoju w przyszłości histologicznego BPH, który u połowy będzie dawał dokuczliwe objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) lub BPO (przeszkoda podpęcherzowa), to ok. 2 mln mężczyzn po 40. r.ż. będzie wymagało w przyszłości leczenia farmakologicznego bądź zabiegowego.

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną wzrastającym odsetkiem powikłań. Nieleczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego może prowadzić do poważnych powikłań takich jak: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwiomocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon. W związku z tym, głównym celem leczenia BPH jest załagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjentów oraz opóźnienie progresji choroby (zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności zabiegu chirurgicznego).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla terapii skojarzonej składającej się z połączenia dutasterynu oraz tamsulozyny w populacji pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w analizie wnioskodawcy wskazano jeden inny schemat terapii skojarzonej (połączenie finasterydu z tamsulozyną) oraz 2 leki stosowane w monoterapii (dutasteryd lub tamsulozyna). Proponowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. We wszystkich odnalezionych dokumentach rekomenduje się stosowanie w ramach leczenia farmakologicznego leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych, a także z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy. Mimo to, w większości odnalezionych rekomendacji klinicznych podkreśla się wyższą skuteczność stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapiami. Ponadto w wytycznych wskazuje się na zasadność włączenia terapii skojarzonej dopiero w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię lub też w przypadku występowania nasilonych objawów przy istniejącym znacznym powiększeniu prostaty (w niektórych rekomendacjach wskazuje się również na podniesiony poziom PSA). W odniesieniu do wytycznych klinicznych oraz do opinii eksperckich, wydaje się, że technologią która zostanie zastąpiona jest najprawdopodobniej terapia skojarzona składająca się z dowolnego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy oraz leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dutasteredu w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w porównaniu z terapią finasterydem w połączeniu z tamsulozyną oraz tamsulozyną i dutasterylem stosowanymi w monoterapii. W związku z uznaniem terapii skojarzonej za najbardziej odpowiedni komparator, poszukiwano badań porównujących politerapie.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej, odnaleziono jedno badanie (*Mohanty 2006*) porównujące dwie różne terapie skojarzone. Mając na uwadze liczne ograniczenia badania (2 punkty w skali Jadad), można stwierdzić, iż leczenie za pomocą dutasteredu w skojarzeniu z tamsulozyną istotnie statystycznie redukuje ogólne wyniki w skali IPSS (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji), w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem finasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Ponadto istnieje istotnie statystyczna różnica na korzyść wnioskowanej technologii, pomiędzy wynikami skali IPSS związanej z trudnościami w oddawaniu moczu, w porównaniu z technologią alternatywną. Istotnie statystycznie wyniki związane były również ze zwiększeniem maksymalnego przepływu cewkowego, skróceniem czasu do oddania moczu oraz ze zwiększeniem maksymalnej ilości oddawanego moczu w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej, jednak dotyczyły one porównania efektywności praktycznej dutasteredu z efektywnością finasterydu. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną stosowania dutasteredu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Bezpieczeństwo stosowania

W charakterystyce produktu leczniczego Duodart®, na podstawie wyników z przeprowadzonego badania biorównoważności, nie podano działań niepożądanych dla produktu Duodart, lecz wymieniono działania niepożądane wymienione w badaniu *CombAT*, w którym jednocześnie, raz na dobę podawano dutasteryd (0,5 mg) oraz tamsulozynę (0,4 mg). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku: 22%, 6%, 4% i 2%. Wśród działań niepożądanych stosowania terapii skojarzonej wymienia się⁶: zawroty głowy, niewydolność serca⁷, impotencję, zmniejszone libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi – w tym powiększenie i/lub tkliwość piersi.

Celem badania *Mohanty 2006* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych terapii skojarzonych. Mimo to, w badaniu oceniano nieliczne punkty związane z bezpieczeństwem. Ponadto w badaniu tym uwzględniono stosunkowo krótki okres obserwacji (24 tyg). Niemniej jednak, na podstawie ocenianych w badaniu punktów końcowych, które odnosiły się do bezpieczeństwa (parametry życiowe, ocena funkcjonowania wątroby, wpływ na funkcjonowanie seksualne), można stwierdzić, że obie terapie w okresie obserwacji badania cechują się podobnym bezpieczeństwem.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, analitycy Agencji przeszukali strony internetowe FDA, EMA oraz URPL – nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji o działaniach niepożądanych poza tymi wskazanymi w ChPL.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (analiza kosztów-użyteczności), była ocena opłacalności stosowania Duodartu® w leczeniu pacjentów, u których występują umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, w 30-letnim (dożywotnym) horyzoncie czasowym. Ponadto w ramach analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości w horyzoncie 4- i 10-letnim. Populację badaną w analizie stanowili mężczyźni z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Interwencję wnioskowaną – Duodart® (0,5 mg dutasteredu i 0,4 mg

⁶ W nawiasach podano w kolejności częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego roku.

⁷ Wspólna nazwa obejmująca zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

tamsulozyny) porównywano z terapią skojarzoną składającą się z finasterydu (5 mg) i tamsulozyny (0,4 mg), monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny (0,4 mg) oraz monoterapią z zastosowaniem duta sterydu (0,5 mg). W modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe obejmujące: zmianę nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ocena w skali IPSS), prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zgonu, wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym.

Dla porównania dutasterytu i tamsulozyny z finasterydem i tamsulozyną ICUR i progową cenę zbytu oszacowano jako:

- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa NZF [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa NFZ [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa wspólna [redacted];
- ICUR = [redacted], cenę progową = [redacted] – perspektywa wspólna [redacted].

Należy zaznaczyć, iż niepewność parametrów nie wpływa na wnioski analizy podstawowej. Analitycy Agencji nie stwierdzili błędów czy ograniczeń, które mogłyby wpływać na wnioski płynące z analizy.

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych, dutasterytu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną, nie porównywano z terapią skojarzoną. Mimo braku możliwości porównania wniosków płynących z odnalezionych analiz z analizą ekonomiczną wnioskodawcy (ze względu na brak analiz ekonomicznych, w których komparatorem byłaby terapia skojarzona), można stwierdzić, że model przedstawiony przez wnioskodawcę jest zbieżny z modelami przedstawionymi w odnalezionych analizach. Obliczone inkrementalne współczynniki użyteczności kosztowej nie przekraczają przyjętego w analizie proggu opłacalności. Należy zauważyć, [redacted] (analiza z perspektywy płatnika), dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi terapię dominującą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted]

Nie odnaleziono błędów w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do preparatu złożonego, zawierającego alfa-bloker i inhibitor 5-alfa-reduktazy.

W większości wytycznych dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, wymienia się jednak terapię skojarzoną tymi dwoma grupami leków, jako opcję terapeutyczną skuteczniejszą od

monoterapii, w przypadku jednoczesnych: średnich do ciężkich objawów LUTS, powiększonej prostaty (> 40ml) oraz zmniejszonym maksymalnym przepływie cewkowym.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: z Australii, Francji, Danii i Szkocji. Refundacja Duodartu®/Combodartu® jest rekomendowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przez PBAC, HAS oraz SMC. Natomiast Danish Health and Medicines Authority nie rekomenduje finansowania Duodartu®/Combodartu® z powodu wysokiego kosztu leczenia w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Dodatkowo odnaleziono 5 lokalnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Combodart® w Wlk. Brytanii. W 3 z nich (*Hertfordshire NHS, MMMMB 2011 i GMMMG 2010*) nie zaleca się rutynowego stosowania Combodartu z powodów takich, jak: wysoki koszt w porównaniu z innymi skojarzeniami leków z grupy α -blokerów oraz inhibitorów 5 α -reduktazy, czy trudność w dobraniu indywidualnej dawki

W rekomendacji *Berkshire West NHS 2011* zwraca się uwagę, że Combodart® powinien mieć niski status w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, za wyjątkiem pacjentów, którzy potrzebują stosowania obu leków w długiej perspektywie. Rekomendacja *NMAMMC 2011* nie dotyczy *stricte* stosowania Combodartu® w konkretnym wskazaniu, lecz koncentruje się na możliwości przepisywania preparatu przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W zaleceniu tym podkreśla się, iż lek można przepisywać w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej o ile leczenie zostanie rozpoczęte przez lekarza specjalistę.

12. Źródła

Piśmiennictwo

Antoñanzas 2011	Antoñanzas F, Cozar JM, Brenes F, et al., Cost-effectiveness of combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia in Spain. Value in Health (2010) 13:7 (A378). Date of Publication: November 2010. http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301511725335.pdf
AUA 2010	Juliao A. et al. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited, Curr Opin Urol 2012, 22:34–39
Baker 2009	Baker TM, Black L, Bjerklund Johansen TE, Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. Value in Health (2009) 12:7 (A309). Date of Publication: October 2009, http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510745204.pdf
Baldi 2013	Baladi J F, Menon D, Otten N. An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. Pharmacoeconomics. 1996;9(5):443-454
Bang 2010	Bang SI, Hay J, Cost-effectiveness analysis of dutasteride, tamsulosin and combination therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Value in Health (2010) 13:3 (A78). Date of Publication: May 2010 http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510723664.pdf
Barkin 2003	Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Viersseen Trip OB. Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy with the Dual 5alpha-Reductase Inhibitor Dutasteride Eur Urol 2003;44: 461-6
Barkin 2009	Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillet O, Morrill B, Black L, Montorsi F. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. BJU Int 2009;103: 919-926
BAUS 2012	Sahabudeen, W. H. BAUS Medical Student Essay Competition: Medical Management of Symptomatic Benign Prostatic Enlargement. Br. J. Al. Surg. Urol. 2012, 5, 297-301
Becher 2009	Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on the storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12(4): 369-74
Beers 2008	Mark H. Beers, Robert S. Porter, Thomas V Jones, Justin L. Kaplan, Michael Berkwits. The Merck Manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
Berkshire West NHS, 2011	Berkshire West, Effective Prescribing Committee, Minutes of meeting held on 10 th February 2011, 2 nd Floor Conference Room, Wokingham Hospital, 2011
Bjerklund 2011	Bjerklund Johansen TE, Baker TM, Black LK, Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. BJU INTERNATIONAL 2011, 109, 731 – 738 doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10511.x.
Black 2009	Black L. et al. The psychometric validation of a US English satisfaction measure for patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms, Health and Quality of Life Outcomes 2009, 7:55
Borkowski 2011	Borkowski A. et al. Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. Przegląd Urologiczny 2011, 12/3 (67)
Chung 2009	Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12(2): 152-9
Chung 2012	Chung, B. H.; Lee, S. H.; Roehrborn, C. G.; Siami, P. F.; Major-Walker, K.; Wilson, T. H.; Montorsi, F. Comparison of the Response to Treatment Between Asian and Caucasian Men With Benign Prostatic Hyperplasia: Long-Term Results From the Combination of Dutasteride and Tamsulosin Study. Int. J. Urol. 2012, 19, 1031-1035.
Cindolo 2012	Cindolo L, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Autorino R, Berardinelli F, Schips L. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. World J Urol. 2012 Dec 14. [Epub ahead of print]
CUA 2010	Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia, Can Urol Assoc J 2010;4(5):310-316
Danish Health and Medicines Authority, 2010	Minutes of Reimbursement Committee meeting no. 338 (22 June 2010): http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/statistics,-prices-and-reimbursement/reimbursement/the-reimbursement-committee/minutes/minutes-of-reimbursement-committee-meeting-no-338 (data dostępu 22.07.2013 r.) Minutes of Reimbursement Committee meeting no. 339 (24 August 2010): http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/statistics,-prices-and-reimbursement/reimbursement/the-reimbursement-committee/minutes/minutes-of-reimbursement-committee-meeting-no-339#ad2 (data dostępu: 22.07.2013 r.)
DiSantostefano 2006	DiSantostefano R.L., Biddle A.K., Lavelle J.P.: An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia; BJU International 2006, 97: 1007-1016.
Djavan 2011	Djavan, B.; Dianat, S. S.; Kazzazi, A. Effect of Combination Treatment on Patient-Related Outcome Measures in Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Utility of Dutasteride and Tamsulosin. Patient Relat

	Outcome Meas. 2011, 2011 Jul;2, 71-79.
Dutkiewicz 2008	Dutkiewicz S. Aktualne zasady postępowania i leczenia łagodnego rozrostu stercza. Przewodnik Lekarza 2008; 4: 62-70.
Dutkiewicz 2012	Dutkiewicz S. Zastosowanie alfuzosyny w leczeniu objawów chorobowych z dolnego odcinka dróg moczowych, Przegląd Urologiczny 2012, 13/4 (74)
EAU 2012	Guidelines on the management of Male Lower urinary tract symptoms (LUTS) incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2012
Fenter 2008	Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. 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 May;14(5 Suppl 2):154-9.
FMSD 2008	Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. 2008 Spe 27
Fourcade 2012	Fourcade RO, Lacoïn F, Rouprêt M, Slama A, Le Fur C, Michel E, Sitbon A, Cotté FE. Out-comes 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 Jun;30(3):419-26. Doi: 10.1007/s00345-011-0756-2. Epub 2011 Sep 3.
GMMM 2010	Interface Prescriber % New Therapies Subgroup, Greater Manchester Medicines management Group, Combodart® (0,5 mg dutasteride soft gelatin capsule and 0,4 mg tamsulosin hydrochloride modified release pellets) for the treatment of moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) and reduction in the risk of acute urinary retention (AUR) and surgery in patients with moderate to severe symptoms of BPH, 2010
Greco 2008	Greco, K. A.; McVary, K. T. The Role of Combination Medical Therapy in Benign Prostatic Hyperplasia. Int. J. Impotence Res. 2008, 20, S33-S43.
Hailot 2011	Hailot, O.; Fraga, A.; Maclukiewicz, P.; Pushkar, D.; Tammela, T.; Hofner, K.; Chantada, V.; Gagnier, P.; Morrill, B. The Effects of Combination Therapy With Dutasteride Plus Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men With Symptomatic BPH: 4-Year Post Hoc Analysis of European Men in the CombAT Study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011, 14, 302-306.
HAS 2003	ANAES, Diagnostic and treatment of Benign prostatic hyperplasia; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prostatic_hyperplasia.pdf
HAS 2012	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Opinion: 5 September 2012, 2012
Hertfordshire NHS 2011	Hertfordshire Medicines Management Committee, Combodart® (Dutasteride/Tamsulosin) for Benign Prostatic Hyperplasia – not Recommended, 2011; http://www.hertfordshire.nhs.uk/pharmacy/images/Local_Decisions/HMMC/Combodart_for_BPH_-_2011_April_HMMC.pdf
Hollingsworth 2010	Hollingsworth, J. M.; Wei, J. T. Does the Combination of an (Alpha)1-Adrenergic Antagonist With a 5(Alpha)-Reductase Inhibitor Improve Urinary Symptoms More Than Either Monotherapy? Curr. Opin. Urol. 2010, 20, 1-6.
Ismaila 2012	Ismaila A, Posnett J, Walker A et al., Budget impact analysis of adding a new fixed-dose combination therapy of dutasteride and tamsulosin to the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in Quebec, Canada. Value in Health, Volume 15, Issue 4, Page A193, June 2012
Issa 2007	Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. Am J Manag Care. 2007 Feb;13 Suppl 1:10-6.
Jeong 2009	Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, Kim HJ. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. Urology 2009; 73(4): 802-6
Joo 2012	Joo, K. J.; Sung, W. S.; Park, S. H.; Yang, W. J.; Kim, T. H. Comparison of (Alpha)-Blocker Monotherapy and (Alpha)-Blocker Plus 5(Alpha)-Reductase Inhibitor Combination Therapy Based on Prostate Volume for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. J. Int. Med. Res. 2012, 40, 899-908.
Juliao 2012	Juliao A. et al. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited, Curr Opin Urol 2012, 22:34–39
Keam 2008	Keam, S. J.; Scott, L. J. Dutasteride: A Review of Its Use in the Management of Prostate Disorders. Drugs 2008, 68, 463-485
Keating 2012	Keating, G. M. Dutasteride/Tamsulosin: In Benign Prostatic Hyperplasia. Drugs Aging 2012, 29, 405-419.
Krzak 2003	Krzak J. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Aktualne (2003) wytyczne American Urological Association na podstawie: AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment recommendations. Medycyna Praktyczna.
Lee 2012	Lee, J. Y.; Kang, D. H.; Park, S. Y.; Lee, S. W.; Kim, Y. T.; Choi, H. Y.; Moon, H. S. Effect of Discontinuation of Tamsulosin in Korean Men With Benign Prostatic Hyperplasia Taking Tamsulosin and Dutasteride: An Open-Label, Prospective, Randomized Pilot Study. LUTS: Lower Urin. Tract Symptoms 2012, 4, 35-40.
Małkiewicz 2009	Małkiewicz B, Zdrojowy R. Tamsulozyna – skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, Przegl Urol 2007/8/4(44)
MMMMB 2011	The Mid Mersey medicines management Board, Prescribing Policy Statement, Ref: 11/38p, Tamsulosin hydrochloride 400 micrograms, Dutasteride 500 micrograms (Combodart®), 2011; http://www.midmerseymmb.nhs.uk/recommendations/documents/11_38_tamsulosin_dutasteride_201105.pdf
Mohanty 2006	Mohanty NK, Singh UP, Sharma NK, Arora RP, Amitabh V. A comparative study of fixed dose of Tamsulosin

	with finasteride vs Tamsulosin with dutasteride in the management of benign prostatic hyperplasia. Indian J Urol 2006; 22: 130-4
Montorsi 2010	Montorsi, F.; Henkel, T.; Geboers, A.; Mirone, V.; Arrosagaray, P.; Morrill, B.; Black, L. Effect of Dutasteride, Tamsulosin and the Combination on Patient-Reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Men With Moderate-to-Severe Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Data From the CombAT Study. Int. J. Clin. Pract. 2010, 64, 1042-1051.
Montorsi 2011	Montorsi, F.; Roehrborn, C.; Garcia-Penit, J.; Borre, M.; Roeleveld, T. A.; Alimi, J. C.; Gagnier, P.; Wilson, T. H. The Effects of Dutasteride or Tamsulosin Alone and in Combination on Storage and Voiding Symptoms in Men With Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): 4-Year Data From the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study. BJU Int. 2011, 107, 1426-1431.
Nickel 2010	Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia, Can Urol Assoc J 2010;4(5):310-316
NMAMMC, 2011	North Mersey Area Medicines Management Committee, New Drug Recommendation, Tamsulosin Hydrochloride and Dutasteride (Combodart®) for the Treatment of Lower Urinary Symptoms (LUTS), 2011
Orsted 2013	Orsted, D. D.; Bojesen, S. E. The Link Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. Nat. Rev. Urol. 2013, 10, 49-54
PBAC 2010	Pharmaceutical benefits Advisory Committee, Public Summary Documents by Product Dutasteride with tamsulosin hydrochloride, capsule 500 micrograms-400 micrograms, Duodart®, 2010
Roehrborn 2008	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F. The effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results From the CombAT Study. J Urol 2008; 179(2): 616-21.
Roehrborn 2009	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol 2009;55(2): 461-71
Roehrborn 2010	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F. The effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. Eur Urol 2010;57(1): 123-31 Roehrborn, C. G.; Siami, P.; Barkin, J.; Damiao, R.; Major-Walker, K.; Nandy, I.; Morrill, B. B.; Gagnier, R. P.; Montorsi, F. Erratum: The Effects of Combination Therapy With Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men With Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From the CombAT Study (European Urology (2010) 57 (123-131)). Eur. Urol. 2010, 58, 801
Roehrborn 2011	Roehrborn, C. G.; Barkin, J.; Siami, P.; Tubaro, A.; Wilson, T. H.; Morrill, B. B.; Gagnier, R. P. Clinical Outcomes After Combined Therapy With Dutasteride Plus Tamsulosin or Either Monotherapy in Men With Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) by Baseline Characteristics: 4-Year Results From the Randomized, Double-Blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Trial. BJU Int. 2011, 107, 946-954.
Roehrborn 2012	Roehrborn, C. G.; Wilson, T. H.; Black, L. K. Quantifying the Contribution of Symptom Improvement to Satisfaction of Men With Moderate to Severe Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Data From the CombAT Trial. J. Urol. 2012, 187, 1732-1738.
Rosen 2004	Rosen. R.; Catania J.; Pollack L. et. al. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale Development and Psychometric Validation. Adult Urology 2004, 64:777-782
Siami 2007	Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, Major-Walker K, Morrill BB. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) trial rationale and study design. Contemp Clin Trials 2007; 28(6): 770-9
SMC, 2010	Scottish Medicines Consortium, Dutasteride 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg capsule (Combodart®) (No:628/10), 2010
Sosnowski 2010	Sosnowski M. Postępy w diagnostyce i terapii w urologii – farmakologiczne leczenie łagodnego rozrostu stercza. Przew Lek 2010; 2: 58-62
Spatafora 2012	Spatafora S., Casarico A. Evidence-based guidelines for the treatment of lower urinary tract symptoms related to uncomplicated benign prostatic hyperplasia in Italy: update summary from AURO.it. Therap Advances in Urology 2012,4(6):279-301
Tacklind 2012	Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3.
Tykowski 2010	Tykowski A. et al. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjenta z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza. Punkt widzenia histopatologa i urologa. Forum Medycyny Rodzinnej 2010, 4(2):97-107.
Verhamme 2002	Verhamme K.M.C., Dieleman J.P., Bleumink G.S., van der Lei J., Sturkenboom M.C.J.M.: In-cidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care - The Triumph Project; European Urology 42 (2002) 323-328.
Walker 2012	A. Walker, S. Doyle, J. Posnett, M. Hunjan: Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. 2013 BJU international doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11659

Wilt 2008a	Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.
Wilt 2008b	Wilt T, Howe RW, Rutks I, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851.
Wilt 2011	Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I. Alfuzosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD002289. DOI: 10.1002/14651858.CD002289.
Wolski 2007	Wolski Z. Wpływ częstomoczu nocnego na sen i jakość życia polskich mężczyzn. Urologia Polska 2007/60/1

Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ	2013-05-31
2	Przekazanie wymagań minimalnych do MZ	2013-06-06
3	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-06-07
4	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-06-07
5	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-06-07
6	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-06-07
7	[REDACTED] – prośba o opinię	2013-06-07
8	Do NFZ – prośba o dane	2013-06-10
9	MZ – minimalne wymagania do wnioskodawcy	2013-06-17
10	Opinia ekspercka – [REDACTED]	2013-06-06
11	Opinia ekspercka – [REDACTED]	2013-07-01
12	MZ – przekazanie uzupełnień min. wymagań	2013-07-03
13	[REDACTED] - opinia	2013-07-05
14	[REDACTED] - opinia	2013-07-15

13. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna - Duodart
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna - Duodart
- Zal. 3. Analiza wpływu na budżet 0 Duodart
- Zal. 4. Analiza racjonalizacyjna - Duodart
- Zal. 5. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi
- Zal. 6. Charakterystyka produktu leczniczego – Duodart
- Zal. 7. Strategia wyszukiwania do porównania pośredniego