





Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną
(Duodart[®]) w leczeniu pacjentów
z umiarkowanymi i ciężkimi objawami
łagodnego rozrostu gruczołu krokowego –
analiza efektywności klinicznej





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA | 9 |
| 2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALIZACJI I UZUPEŁNIENIA RAPORTU HTA | 10 |
| 3. INDEKS SKRÓTÓW | 11 |
| 4. STRESZCZENIE | 16 |
| 5. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO | 24 |
| 5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego | 24 |
| 5.1.1. Populacja | 24 |
| 5.1.1.1. Problem zdrowotny | 26 |
| 5.1.1.2. Wytyczne postępowania klinicznego | 31 |
| 5.1.2. Interwencja oceniana | 42 |
| 5.1.2.1. Wskazania [18] | 42 |
| 5.1.2.2. Dawkowanie [18] | 42 |
| 5.1.2.3. Przeciwwskazania [18] | 42 |
| 5.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Duodart® | 43 |
| 5.1.2.5. Rekomendacje i decyzje refundacyjne | 43 |
| 5.1.3. Interwencja alternatywna | 46 |
| 5.1.3.1. Substancje czynne wchodzące w skład technologii alternatywnych | 58 |
| 5.1.4. Wyniki zdrowotne | 62 |
| 5.1.5. Typ badania | 63 |
| 6. METODYKA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ | 64 |
| 6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej | 64 |
| 6.2. Pytanie kliniczne | 66 |
| 6.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy | 66 |
| 6.4. Metody identyfikacji badań | 67 |
| 6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych | 67 |
| 6.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych | 68 |
| 6.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych | 70 |
| 6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych | 70 |
| 6.6. Ocena jakości danych | 71 |
| 6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna | 71 |
| 6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna | 73 |
| 6.7. Analiza ilościowa | 73 |
| 6.7.1. Parametry efektywności klinicznej | 73 |
| 6.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych | 73 |
| 6.7.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych | 74 |
| 6.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych | 75 |

| | |
|---|-----------|
| 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU W POŁĄCZENIU Z TAMSULOZYNA (FIXED COMBINATION) W PORÓWNANIU Z FINASTERYDEM PODAWANYM RÓWNIEŻ W POŁĄCZENIU Z TAMSULOZYNA (FIXED COMBINATION) W LECZENIU PACJENTÓW Z OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO | 76 |
| 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji | 76 |
| 7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów..... | 77 |
| 7.3. Charakterystyka interwencji | 78 |
| 7.4. Skuteczność kliniczna..... | 78 |
| 7.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, acute urinary retention)..... | 80 |
| 7.4.2. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) w odniesieniu do wartości wyjściowych | 80 |
| 7.4.3. Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego | 81 |
| 7.4.4. Funkcje seksualne (sex health) | 82 |
| 7.4.5. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) | 82 |
| 7.4.6. Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA)..... | 83 |
| 7.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego | 84 |
| 7.5. Bezpieczeństwo | 84 |
| 7.5.1. Parametry życiowe | 85 |
| 7.5.2. Funkcje wątroby | 85 |
| 7.5.3. Rezygnacje z badania ogółem | 85 |
| 8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z TAMSULOZYNA W PORÓWNANIU Z TAMSULOZYNA PODAWANĄ W MONOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO..... | 87 |
| 8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji | 87 |
| 8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów..... | 89 |
| 8.3. Charakterystyka interwencji | 90 |
| 8.4. Skuteczność kliniczna..... | 91 |
| 8.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, acute urinary retention)..... | 93 |
| 8.4.2. Zabiegi chirurgiczne związane z BPH | 94 |
| 8.4.3. Pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH | 95 |
| 8.4.4. Wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH | 96 |
| 8.4.5. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) w odniesieniu do wartości wyjściowych | 98 |
| 8.4.5.1. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) w fazie napełniania (storage) i opróżniania (voiding) pęcherza w odniesieniu do wartości wyjściowych | 101 |
| 8.4.6. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) | 102 |
| 8.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego..... | 103 |
| 8.4.1. Jakość życia (BPH related health status)..... | 103 |

| | |
|---|------------|
| 8.5. Bezpieczeństwo | 104 |
| 8.5.1. Zgony | 105 |
| 8.5.2. Rezygnacje z badania ogółem | 105 |
| 8.5.3. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | 106 |
| 8.5.4. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | 107 |
| 8.5.5. Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia | 109 |
| 8.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane | 110 |
| 8.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem | 111 |
| 8.5.8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | 111 |
| 8.5.9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością \geq 1% | 113 |
| 8.5.10. Rak prostaty | 115 |
| 9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU Z DUTASTERYDEM PODAWANYM W MONOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO | 117 |
| 9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji | 117 |
| 9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów | 118 |
| 9.3. Charakterystyka interwencji | 119 |
| 9.4. Skuteczność kliniczna | 119 |
| 9.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, <i>acute urinary retention</i>) | 120 |
| 9.4.2. Zabiegi chirurgiczne związane z BPH | 120 |
| 9.4.3. Pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny z powodu BPH | 121 |
| 9.4.4. Wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH | 121 |
| 9.4.5. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>) w odniesieniu do wartości wyjściowych | 123 |
| 9.4.5.1. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>) w fazie napełniania (<i>storage</i>) i opróżniania (<i>voiding</i>) pęcherza w odniesieniu do wartości wyjściowych | 125 |
| 9.4.6. Maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) | 127 |
| 9.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego | 127 |
| 9.4.8. Jakość życia (<i>BPH related health status</i>) | 128 |
| 9.5. Bezpieczeństwo | 129 |
| 9.5.1. Zgony | 129 |
| 9.5.2. Rezygnacje z badania ogółem | 130 |
| 9.5.3. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | 131 |
| 9.5.4. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | 132 |
| 9.5.5. Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia | 133 |
| 9.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane | 134 |
| 9.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem | 135 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 9.5.8. | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | 135 |
| 9.5.9. | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością \geq 1%..... | 136 |
| 9.5.10. | Rak prostaty | 139 |
| 10. | DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 140 |
| 10.1. | Cel | 140 |
| 10.2. | Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy | 140 |
| 10.3. | Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych | 141 |
| 10.1. | Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa | 145 |
| 10.2. | Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasteredu w skojarzeniu z tamsulozyną w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej | 145 |
| 10.2.1. | Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasteredu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę..... | 146 |
| 10.2.1.1. | SMART-1 [7, 8]..... | 146 |
| 10.2.2. | Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasteredu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,2 mg/dobę..... | 151 |
| 10.2.2.1. | Dane dotyczące bezpieczeństwa..... | 157 |
| 10.3. | Analiza bezpieczeństwa stosowania monoterapii dutasteredem na podstawie badań randomizowanych, post-marketingowych oraz retrospektywnych | 158 |
| 10.3.1.1. | ARI40001 – open label [9] | 158 |
| 10.3.1.2. | ARIA3001, ARIA3002 oraz ARIB3003 [12-17] | 161 |
| 10.3.1.1. | AVO-001/2003 oraz AVO-106740 [10, 11]..... | 170 |
| 10.3.1.2. | REDUCE [18, 19] | 172 |
| 10.3.1.3. | REDEEM [25, 28] | 183 |
| 10.3.1.4. | Kaplan 2012 [26] | 188 |
| 10.4. | Analiza bezpieczeństwa stosowania monoterapii tamsulozyną..... | 190 |
| 11. | PODSUMOWANIE..... | 193 |
| 12. | OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE..... | 205 |
| 13. | WNIOSKI..... | 225 |
| 13.1. | Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT225 | |
| 13.2. | Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa | 227 |
| 14. | OGRANICZENIA | 230 |
| 14.1. | Ograniczenia wyników | 231 |
| 14.2. | Badanie <i>Cai 2010</i> | 232 |
| 14.2.1. | Bezpieczeństwo | 237 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 14.2.1.1. | Rezygnacje pacjentów z badania ogółem | 237 |
| 14.2.1.2. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 237 |
| 14.2.1.3. | Zdarzenia niepożądane..... | 238 |
| 15. | DYSKUSJA | 241 |
| 15.1. | Wyszukiwanie..... | 241 |
| 15.2. | Wybór komparatora | 241 |
| 15.3. | Wiarygodność zewnętrzna | 243 |
| 15.4. | Wiarygodność wewnętrzna | 244 |
| 15.5. | Dyskusja z przeglądami | 244 |
| 15.6. | Dodatkowe dane dotyczące skuteczności | 249 |
| 15.6.1. | Wyniki wyszukiwania publikacji | 249 |
| 15.6.1.1. | SMART-1 [17, 18]..... | 249 |
| 15.6.1.2. | Jeong 2009 [13]..... | 252 |
| 15.6.1.3. | Joo 2012 [15], Lee 2012 [16]..... | 258 |
| 15.6.1. | Efektywność praktyczna dutasterydu w porównaniu z finasterydem | 263 |
| 16. | ZAŁĄCZNIKI | 264 |
| 16.1. | Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych | 264 |
| 16.2. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych | 266 |
| 16.3. | Diagram wyszukiwania publikacji..... | 273 |
| 16.4. | Opis arkusza Jadad | 274 |
| 16.4.1. | Ocena wiarygodności badań | 275 |
| 16.5. | Kwestionariusz nasilenia objawów urologicznych w skali IPSS | 276 |
| 16.6. | Formularze ekstrakcji danych | 277 |
| 17. | PIŚMIENNICTWO | 281 |
| 17.1. | Analiza problemu decyzyjnego | 281 |
| 17.2. | Metodyka | 284 |
| 17.3. | Publikacje włączone do analizy głównej | 285 |
| 17.4. | Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa | 287 |
| 17.5. | Publikacje włączone do dyskusji i ograniczeń..... | 288 |
| 17.6. | Publikacje wyłączone z analizy głównej..... | 290 |
| 18. | SPIS TABEL | 299 |
| 19. | SPIS RYCIN | 308 |
| 20. | SPIS WYKRESÓW | 309 |

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA

| Imię i nazwisko | Funkcja | Zadania |
|-----------------|---------------|---|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

Data zakończenia pierwotnej wersji analizy: sierpień 2010 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALIZACJI I UZUPEŁNIENIA RAPORTU HTA

| Imię i nazwisko | Funkcja | Zadania |
|-----------------|-------------------------|---|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia ✓ Podsumowanie |
| [REDAKTOWANE] | Konsultant merytoryczny | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej |
| [REDAKTOWANE] | Ekspert | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

| Imię i nazwisko | Funkcja | Zadania |
|-----------------|------------------|---|
| [REDAKTOWANE] | Ekspert medyczny | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Wsparcie merytoryczne |

Data zakończenia analizy: marzec 2013 r.

3. INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---------------|---|
| SARI | inhibitory 5- α -reduktazy |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ASAP | atypowy rozrost drobnozrakowy (ang. <i>atypical smali acinarproliferation</i>) |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków |
| AUA | <i>American Urology Association</i> |
| AUA-SI | kwestionariusz do oceny nasilenia objawów urologicznych (<i>American Urology Association Symptom Index</i>) |
| AUC | pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu |
| AUR | ostre zatrzymania moczu (ang. <i>acute urinary retention</i>), |
| BAUS | <i>British Association of Urological Surgeons</i> |
| bd | brak danych |
| BD | zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (ang. <i>bladder dysfunction</i>); |
| BIL | Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia |
| blist. | blistry |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>) |
| BPE | powiększenie objętości stercza (ang. <i>benign prostatic enlargement</i>) |
| BPH | łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i>) |
| BPO | przeszkoda podpęcherzowa spowodowana BPH (ang. <i>bening prostatic obstruction</i>) |
| b.p.m. | uderzenia na minutę (ang. <i>beats per minute</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| Cmax | maksymalne stężenie |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |

| | |
|--------------------|---|
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CombAT | <i>Combination of Avodart and Tamsulosin</i> |
| CRD | <i>Centre for Review and Dissemination</i> |
| CUA | <i>Canadian Urology Association</i> |
| DARE | <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> |
| DDD | dzienna dobową dawką (<i>daily defined dose</i>) |
| DHT | dihydrotestosteron |
| DRE | przezodbytnicze badanie stercza (ang. <i>digital rectal examination</i>) |
| DUT | dutasteryd |
| DUT+ALF/TAM | dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną |
| DUT/DUT | dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w I fazie badania (RCT) oraz w fazie <i>extention</i> |
| DUT + TAM | dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną, leki podawane w postaci dwóch tabletek 1 tabletkę leku zawierającą dwie substancje czynne: dutasteryd w dawce 0,5 mg oraz tamsulozynę w dawce 0,4 mg |
| DUT/TAM | 1 tabletkę leku zawierającą dwie substancje czynne: dutasteryd w dawce 0,5 mg oraz tamsulozynę w dawce 0,4 mg |
| DT36 | dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 36 tygodni |
| DT24 | dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 24 tygodni |
| D12 | dutasteryd podawany przez okres 12 tygodni |
| DUT+PL | dutasteryd podawany w skojarzeniu z placebo (pacjent otrzymywał dwie tabletki w celu zachowania podwójnego maskowania próby) |
| EAU | <i>European Association of Urology</i> |
| EBM | medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>) |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EMTREE | <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FIN | finasteryd |
| FIN+ALF/TAM | finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną |

| | |
|----------------|--|
| FIN/TAM | 1 tabletkę leku zawierającą dwie substancje czynne: finasteryd w dawce 5 mg oraz tamsulozynę w dawce 0,4 mg |
| FIN/DUT | finasteryd podawany w I fazie badania (RCT), dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w fazie <i>extention</i> |
| godz. | godzina |
| GSK | <i>GlaxoSmithKline</i> |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | <i>Haute Autorite de Sante</i> |
| HGPIN | wewnątrznaślónkowa neoplazja stercza wysokiego stopnia (ang. <i>high-grade prostatic intraepithelial neoplasia</i>) |
| HoLEP | laserowa resekcja prostaty z użyciem lasera holmowego (ang. <i>holmium laser resection of the prostate</i>) |
| HTA | Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICC | <i>International Consensus Committee</i> |
| IPSS | kwestionariusz do oceny nasilenia objawów urologicznych (ang. <i>International Prostate Symptom Score</i>) |
| ITT | analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>) |
| IQWiG | <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> |
| JADAD | skala oceny wiarygodności badań klinicznych |
| JUA | <i>Japanease Urological Asociation</i> |
| LOCF | ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>) |
| LUTS | objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>) |
| MD | różnica wartości średnich (ang. <i>mean difference</i>) |
| MeSH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| mg | miligram |
| ml | mililitr |
| mln | milion |
| mmHg | milimetry słupa rtęci |
| MSHQ | kwestionariusz do oceny funkcji seksualnych (ang. <i>Male Sexual Health Questionnaire</i>) |

| | |
|------------------|--|
| msc | miesiące |
| MTOPS | <i>The Medical Therapy of Prostatic Symptoms</i> |
| N | liczba pacjentów w grupie |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| ng | nanogram |
| NHS EED | <i>NHS Economic Evaluation Database</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NNH | liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>) |
| NNT | liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) pozwoli zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| ok. | około |
| OR | iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PBS | <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> |
| PICOS (T) | populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji |
| PL | placebo |
| PL/DUT | placebo podawane w I fazie badania (RCT) , dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w fazie <i>extention</i> |
| PSA | swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i>) |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| pts | pacjenci |
| PV | całkowita objętość prostaty (ang. <i>prostate volume</i>) |
| PVR | objętość moczu zalegającego po mikcji (ang. <i>postvoid residual</i>) |
| RB | korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>) |
| RCT | badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |

| | |
|------------------------|--|
| REDUCE | <i>Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events</i> |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| r.ż. | rok życia |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SMART | <i>The Symptom Management After Reducing Therapy</i> |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| t_{1/2} | czas, po którym stężenie leku zmniejszy się o połowę (biologiczny okres półtrwania) |
| tabl. | tabletki |
| t_{max} | czas, po którym obserwowane jest maksymalne stężenie substancji |
| TAM | tamsulozyna |
| TAM+PL | tamsulozyna podawana w skojarzeniu z placebo (pacjent otrzymywał dwie tabletki w celu zachowania podwójnego zaślepienia próby) |
| TRUS | ultrasonografia przezodbytnicza (ang. <i>transrectal ultrasound</i>) |
| TUMT | przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (ang. <i>transurethral microwave therapy</i>) |
| TUNA | przezcewkowa ablacja igłowa (ang. <i>transurethral needle ablation</i>) |
| TURP | elektrosekcja przezcewkowa (ang. <i>transurethral resection of the prostate</i>) |
| tyg. | tygodni |
| tzw. | tak zwany |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| USG | ultrasonografia |
| wa-wa | baczna obserwacja (ang. <i>watchfull waiting</i>) |
| wg | według |
| ww. | wyżej wymienione |
| Q_{max} | maksymalny przepływ cewkowy |

4. STRESZCZENIE

Cel

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest: 1) jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (preparat Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (*benign prostatic hyperplasia* – BPH); 2) analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Duodart®).

Celem opracowania jest ponadto 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 dutasterylem stosowanymi w monoterapii?

Analiza problemu decyzyjnego

Populację docelową stanowią pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Łagodny przerost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*; BPH) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń u mężczyzn w starszym wieku. Wg danych epidemiologicznych częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms; 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.

Łagodny rozrost (hiperplazja) gruczołu krokowego stanowi niejednorodny zespół zmian

Niniejszy dokument stanowi aktualizację i uzupełnienie raportu HTA dla preparatu Duodart® przygotowanego w 2010 r. i poddanego weryfikacji przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w 2011 r. Analiza została poszerzona o porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji z monoterapią dutasterylem.

Ponadto zgodnie z sugestią eksperta medycznego w dokumencie uwzględniono dodatkowe punkty końcowe jak m.in. wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH, wystąpienie pierwszego ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH. Porzeszona została również dodatkowa ocena bezpieczeństwa oraz uzupełniono dane dotyczące dodatkowej skuteczności ocenianej interwencji.

Ponadto uaktualniono terminologię zgodnie z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi analizowanej jednostki chorobowej (łagodny rozrost gruczołu krokowego).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy. Na BPH składają się: powiększenie gruczołu krokowego, przeszkoda podpęcherzowa, objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, zaburzenia czynności mięśnia wypieracza.

Etiologia BPH nie jest do końca poznana, najprawdopodobniej rozwój choroby związany jest ze zmianami hormonalnymi następującymi wraz ze starzeniem się organizmu. Zmiany te zachodzą pod wpływem zaburzonej równowagi między proliferacją a apoptozą komórek gruczołowych.

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*). W kolejnych etapach rozpoznania wykonuje się badanie *per rectum* gruczołu krokowego, zleca się analizę moczu i krwi pod kątem parametrów biochemicznych oraz wyznaczenie poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA). Inne pomocne w postawieniu diagnozy badania to ultrasonografia przez powłoki brzuszne lub przezodbytnicza z ewentualną biopsją gruczołu krokowego, badanie przepływu cewkowego i badanie urodynamiczne.

Zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* (EAU), *American Urological Association* (AUA), *British Association of Urological Surgeons* (BAUS) oraz *Canadian Urological Association* 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).

Najczęściej stosowanymi obecnie metodami postępowania w leczeniu objawów LUTS związanych z BPH są: baczna obserwacja (ang. *wa-wa, watchfull waiting*), leczenie farmakologiczne (α_1 -blokerzy, inhibitory 5- α -reduktazy, terapia łączona przy udziale α_1 -blokerów i inhibitorów 5- α -reduktazy) oraz leczenie zabiegowe (terapia małoinwazyjna oraz operacyjna).

Podawanie terapii skojarzonej jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych BPH jako bardziej skutecznej w porównaniu z monoterapią oraz pozostawiającej trwałe efekty.

Ocenianą w niniejszym dokumencie interwencję stanowi preparat Duodart® (dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną) wskazany w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w celu: redukcji ryzyka wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu (AUR – ang. *acute urinary retention*) oraz zmniejszenia konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego.

Lek zarejestrowany jest w 28 krajach europejskich, (w Polsce od 22 czerwca 2010 r.) pod nazwą handlową Duodart® lub Combodart®. W 18 krajach został objęty refundacją, w Polsce poziom odpłatności za lek wynosi 100%.

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, dane dotyczące sprzedaży α -blokerów i 5ARI w Polsce oraz fakt, iż ocenianą interwencją jest terapia z udziałem dwóch substancji czynnych podawanych w jednej tabletkę, za najbardziej adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano: finasteryd w skojarzeniu/połączeniu z tamsulozyną. Dodatkowo dokonano porównania ocenianej interwencji z substancjami czynnymi wchodzącymi w jej skład, tzn. z monoterapią tamsulozyną i monoterapią dutasterydem.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: ostre zatrzymanie moczu (AUR), zabiegi chirurgiczne związane z BPH; maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); objawy LUTS związane z BPH: ocena nasilenia objawów w skali IPSS; progresja BPH; wystąpienie pierwszej klinicznej progresji, wystąpienie pierwszego ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, bezpieczeństwo (rezygnacje oraz zdarzenia niepożądane).

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect®* 2.6.8

Analiza efektywności klinicznej dutasterytu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*, DUT/TAM) w porównaniu z finasterydem podawanym również w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*, FIN/TAM) w leczeniu pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne, randomizowane badanie kliniczne *Mohanty 2006 (podtyp II A)* bezpośrednio porównujące dutasteryd podawany w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) z finasterydem podawanym również w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Populacja pacjentów włączonych do badania obejmowała 105 chorych, 52 w grupie DUT/TAM oraz 53 w grupie FIN/TAM.

Wyniki efektywności klinicznej zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji: 12 i 24 tygodni. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną przez okres 12 i 24 tygodni związane jest z istotnie większą redukcją nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych, w porównaniu do interwencji alternatywnej (FIN/TAM). Należy jednakże zaznaczyć, iż klinicznie istotną redukcję objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych (zmiana ≥ 4 pkt) uzyskano w obu grupach terapeutycznych zarówno po 12 jak i po 24 tyg.

Oceniana interwencja (DUT/TAM) podawana przez okres 24 tygodni ponadto istotnie lepiej poprawia maksymalny przepływ cewkowy w porównaniu do finasterydu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną.

W trakcie badania nie zarejestrowano epizodów ostrego zatrzymania moczu w żadnej z ocenianych grup terapeutycznych.

W ocenie pozostałych parametrów tj. poprawy objawów związanych z BPH, zaburzeń funkcji seksualnych, stężenia swoistego antygenu sterczowego, całkowitej objętości gruczołu krokowego w 24-tygodniowym okresie leczenia oraz maksymalnym przepływie cewkowym po 12 tygodniach leczenia nie wykazano znamienności statystycznej.

W ocenie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki dotyczące rezygnacji pacjentów z badania oraz wpływu terapii na parametry życiowe (ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, puls). Analiza statystyczna nie wykazała znamiennych różnic w profilu bezpieczeństwa obu grup interwencyjnych.

Analiza efektywności klinicznej dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną (DUT+TAM) w porównaniu z tamsulozyną w monoterapii w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W procesie systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem (double-blind) spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *CombAT*.

W powyższym badaniu bezpośrednio oceniano efektywność kliniczną dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną m.in. w porównaniu do monoterapii przy udziale tamsulozyny w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Należy w tym miejscu wyraźnie zaznaczyć, iż w próbie klinicznej CombAT bezpośrednio porównywano

dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę m.in. z monoterapią przy użyciu tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę. A zatem, ocenianą interwencją nie był preparat Duodart® zawierający w jednej tabletkie dwie powyższe substancje czynne, a terapia skojarzona z udziałem ww. leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterytu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach, wnioski dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Duodart®).

Wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii przedstawiono dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji. W okresie 4 lat obserwacji odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej (DUT+TAM) w częstości występowania: ostrego zatrzymania moczu, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, pierwszej klinicznej progresji BPH oraz składowych progresji: wzrostu liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 i AUR związanego z BPH.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej w porównaniu z tamsulozyną w monoterapii redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych zarówno ogółem jak i w fazie napełniania oraz opróżniania pęcherza. Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego należy zaznaczyć, iż klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (redukcja o ≥ 4 pkt) uzyskano w obu grupach terapeutycznych po 2 latach. Natomiast po 4-letnim okresie obserwacji redukcja była kinicznie istotna jedynie w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Szansa redukcji nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ w grupie DUT+TAM jest istotnie większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie TAM+PL.

Ponadto pacjenci leczeni terapią skojarzoną istotnie lepiej oceniają jakość życia (w oparciu o pyt.8 kwestionariusza IPSS) w porównaniu do pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii zarówno po 2 jak i po 4 latach terapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (DUT+TAM) powoduje także istotnie większą poprawę

maksymalnego przepływu cewkowego oraz redukcję objętości gruczołu krokowego w odniesieniu do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii w porównaniu do monoterapii tamsulozyną.

Ocena bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wystąpienia zgonów w trakcie 4 lat terapii, rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii w 2-letnim okresie obserwacji oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 2- i 4-letnim okresie obserwacji.

Po 4 latach leczenia szansa wystąpienia rezygnacji z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności jest istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy podkreślić, iż leczenie dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia raka prostaty w porównaniu do leczenia tamsulozyną w monoterapii dla 4-letniego okresu obserwacji. Znamienne statystycznie różnice na korzyść komparatora wykazano w szansie wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowanym lekiem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w okresie 2 i 4 lat leczenia.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wystąpienia: utraty libido, powiększenia piersi w okresie 2 lat oraz zawrotów głowy w okresie 2 i 4 lat leczenia. Znamienne statystycznie różnice na korzyść monoterapii tamsulozyną wykazano w przypadku zaburzeń erekcji, wstecznej ejakulacji i obniżonego libido po 2 i 4 latach, zaburzeń ejakulacji, zmniejszenia objętości ejakulatu, bólesności sutków i bólesności piersi w okresie 2 lat, jak również utraty libido w okresie 4 lat obserwacji.

Analiza efektywności klinicznej dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną (DUT+TAM) w porównaniu z dutasterydem w monoterapii w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W procesie systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 1 pierwotne wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem (*double-*

blind) spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *CombAT*.

W próbie klinicznej *CombAT* bezpośrednio porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę

podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę m.in. z monoterapią przy użyciu dutasteredu w dawce 0,5 mg/dobę. A zatem, ocenianą interwencją nie był preparat Duodart® zawierający w jednej tabletkie dwie powyższe substancje czynne, a terapia skojarzona z udziałem ww. leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd–tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasteredu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na ocenianą interwencję (preparat Duodart®).

Wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii przedstawiono dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji. Dla 4-letniego okresu obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej w szansie wystąpienia pierwszej klinicznej progresji oraz składowej progresji: wzrostu liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 .

Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata tj. ostrego zatrzymania moczu, konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z BPH oraz wystąpienia pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej w porównaniu z dutasteridem w monoterapii redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych zarówno ogółem jak i w fazie napełniania i opróżniania pęcherza.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego należy zaznaczyć, iż klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (redukcja o ≥ 4 pkt) uzyskano w obu grupach terapeutycznych zarówno w 2- jak i 4-letnim okresie obserwacji.

Szansa redukcji nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ w grupie DUT+TAM jest istotnie większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie DUT+PL. Ponadto pacjenci leczeni terapią skojarzoną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej oceniają jakość życia (w oparciu o pyt.8 kwestionariusza IPSS) w porównaniu do pacjentów leczonych dutasteridem w monoterapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (DUT+TAM) powoduje ponadto istotnie większą poprawę maksymalnego przepływu cewkowego po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do monoterapii dutasteridem. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w średniej procentowej redukcji objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych.

Ocena bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji, a także rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii w 2- i 4-letnim okresie obserwacji. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji alternatywnej wystąpiły w przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 2-letnim okresie leczenia oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zarówno dla 2- jak i 4-letniego okresu obserwacji.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych okresach obserwacji (2 i 4 lata).

Natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) w obu okresach obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania: spadku libido, powiększenia piersi oraz wrażliwości piersi w 2- i 4-letnim okresie obserwacji, zaburzeń erekcji, utraty libido oraz bolesności sutków w 2-letnim okresie obserwacji.

Pozostałe zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem i występujące z częstością $\geq 1\%$ jak: zaburzenia erekcji oraz utrata libido po 4 latach; zawroty głowy, zmniejszenie objętości ejakulatu i wsteczna ejakulacja po 2 latach terapii występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję.

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w częstości występowania raka prostaty w obu porównywanych grupach.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie raz dziennie preparatu Duodart® w postaci doustnej pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego można uznać za terapię bezpieczną oraz dobrze tolerowaną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart® nie prowadzono terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego. Zdarzenia niepożądane przedstawione w ww. dokumencie dotyczą zastosowania terapii skojarzonej z udziałem dwóch leków: 0,5 mg dutasterydu oraz 0,4 mg tamsulozyny. Niemniej jednak w oparciu o badanie *Cai 2010* wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej może zostać uogólnione na ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji (preparat Duodart®).

Na podstawie danych przedstawionych w ChPL dla preparatu Duodart®, można wnioskować, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zdarzenia niepożądane związane z układem moczowo-płciowym (zaburzenia erekcji, zaburzenia libido, zaburzenia wytrysku nasienia) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy).

W oparciu o randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną *SMART-1* po 36 tygodniach leczenia terapią skojarzoną przy udziale dutasterydu oraz tamsulozyny, obok wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych, obserwowano wystąpienie: apatii i zmęczenia, dysurii, przerywanego strumienia moczu, infekcji moczowych, bólu mięśniowo-szkieletowego, infekcji wirusowych układu oddechowego. Istotnym jest jednak fakt, iż częstość wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska.

Profil najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w trakcie podawania terapii skojarzonej (DUT+TAM) został potwierdzony w badaniach *Hong 2010*, *Joo 2012* oraz *Lee 2012*,

w których zastosowano niższą od zalecanej w ChPL dla preparatu Duodart® dawkę tamsulozyny (0,2 mg/dobę).

W związku z faktem, iż na występujące zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu Duodart® składają się zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem poszczególnych substancji czynnych (dutasterydu i tamsulozyny) bardzo istotnym wydaje się być przedstawienie profilu bezpieczeństwa monoterapii poszczególnych substancji czynnych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem monoterapii przy udziale tamsulozyny należą zawroty głowy. Wyniki badania *Schulman 2001* pokazują, iż rejestrowane są także: astenia, zaburzenia libido i ejakulacji oraz ból głowy.

Dodatkowo po wprowadzeniu powyższego leku do obrotu odnotowano przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki – wariantu zespołu małej żrenicy. Powyższe zdarzenie niepożądane występuje w czasie operacji usunięcia zaćmy i jest związane ze stosowaniem leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne.

W oparciu o dwa badania post-marketingowe *AVO-001/2003* oraz *AVO-106740* oceniające efektywność rzeczywistą zastosowania monoterapii dutasterydem można stwierdzić, iż rodzaj oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu nie zmienia się wraz z upływem czasu.

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane są związane z funkcją układu moczowo-płciowego. Jednakże częstość ich występowania jest niska i nie przekracza 2%. Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużych populacjach oraz w długim okresie czasu (4 lata) wykazały, iż bardzo często przy terapii dutasterydem rejestrowane są reakcje alergiczne takie jak: wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk oraz obrzęk naczyńioruchowy.

Bardzo istotną kwestią było uwzględnienie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa opublikowanych wyników 4-letniego, wielośrodkowego,

randomizowanego badania *REDUCE*. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż w grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty leczenie dutasterydem w dawce dziennej wynoszącej 0,5 mg istotnie zmniejsza częstość wystąpienia raka prostaty w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo) dla 4-letniego okresu obserwacji. Szansa wystąpienia raka gruczołu krokowego ogółem (bez podziału na stopień zaawansowania) w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd stanowi 74% analogicznej szansy w grupie placebo. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku raka prostaty o bardzo wysokim stopniu złośliwości przyjmowanie dutasterydu może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (DUT vs PL).

Zgodnie z informacją przedstawioną w Charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Duodart® związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny, niemniej jednak zalecane jest regularne

badanie pacjentów przyjmujących Duodart® pod kątem ryzyka raka stercza, włączając w to badanie PSA.

Dodatkowo wykazano, iż ciężkie zdarzenia niepożądane występują istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu do placebo.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowano również bezpieczeństwo stosowania dutasterydu w populacji pacjentów z rakiem stercza przez okres 3 lat. Oprócz zaburzeń funkcji seksualnych rejestrowano także zaburzenia sercowo-naczyniowe, odsetek tych zdarzeń był jednak niewielki (1-3%).

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Duodart® (dutasteryd + tamsulozyna) uznać można za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych za niskie. Dodatkowo, regularne przyjmowanie dutasterydu, wchodzącego w skład ocenianego preparatu, istotnie zmniejsza częstość wystąpienia raka prostaty.

Wnioski

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie dutasterydu 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 (*fixed combination*) oraz tamsulozyną i dutasterydem stosowanymi w monoterapii?

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne typu *open-label* (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*Mohanty 2006*). W omawianym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do finasterydu również podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej na podstawie wyników zamieszczonych w badaniu *Mohanty 2006* wykazała istotnie większą skuteczność ocenianej interwencji w redukcji nasilenia objawów

w skali IPSS w okresie 12 i 24 tygodni leczenia oraz w okresie 24 tygodni w poprawie maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) w porównaniu do interwencji alternatywnej.

W ocenie pozostałych parametrów – epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR), zaburzenia funkcji seksualnych, stężenie specyficznego antygenu sterczowego (PSA), objętość gruczołu krokowego – analizowana interwencja oraz komparator wykazują podobną skuteczność. W oparciu o analizę bezpieczeństwa można stwierdzić, że w obu grupach terapeutycznych profil bezpieczeństwa był porównywalny.

Do oceny efektywności klinicznej preparatu Duodart® w porównaniu z tamsulozyną oraz dutasterydem w monoterapii włączono eksperyment *CombAT*. We włączonej próbie klinicznej bezpośrednio porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dzień, z monoterapią tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę oraz dutasterydem w monoterapii w dawce 0,5 mg/dobę dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 4 lata.

Ocenianej w badaniu *CombAT* interwencji nie stanowił zatem preparat Duodart® zawierający w jednej tabletkie dwie powyższe substancje czynne, a terapia skojarzona z udziałem ww. leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę, a jednoczesnym stosowaniem dutasterynu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej preparatu Duodart®.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, iż terapia skojarzona (DUT+TAM) istotnie bardziej redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS ogółem oraz w fazie napełniania i opróżniania pęcherza, w porównaniu zarówno do monoterapii tamsulozyną jak i dutasterydem. Wyniki korzystne dla ocenianej interwencji otrzymano dla obu okresów obserwacji (2 i 4 lata).

Dodatkowo należy zauważyć, iż pacjenci przyjmujący terapię skojarzoną oceniają jakość życia istotnie lepiej w porównaniu do pacjentów przyjmujących tamsulozynę oraz dutasteryd w monoterapii. Ponadto w uwzględnionym w dyskusji badaniu *SMART-1*, poprawa stanu zdrowia lub brak zmian był raportowany istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną przez okres 36 tygodni w porównaniu do pacjentów leczonych terapią skojarzoną przez 24 tygodnie, a następnie dutasterydem w monoterapii przez okres 12 tygodni.

Uzyskane wyniki są szczególnie istotne w świetle stopnia uciążliwości objawów LUTS, które nie tylko wpływają na częstość i jakość kontaktów seksualnych ale również zakłócają codzienną aktywność mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W 4-letnim okresie obserwacji wykazano ponadto znamienne statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej w częstości występowania: ostrego zatrzymania moczu, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH

i pierwszego AUR lub BPH w porównaniu do monoterapii tamsulozyną oraz w częstości występowania pierwszej klinicznej progresji w porównaniu do obu monoterapii. Ponadto terapia skojarzona jest istotnie bardziej skuteczna w poprawie maksymalnego przepływu cewkowego (w porównaniu z tamsulozyną i dutasterydem) oraz redukcji objętości gruczołu krokowego (w porównaniu z tamsulozyną) zarówno w 2- jak i w 4-letnim okresie obserwacji.

Analizowane interwencje cechowały się podobnym profilem bezpieczeństwa, jeśli chodzi o częstość występowania: zgonów oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji, ciężkich zdarzeń niepożądanych w 2-letnim okresie obserwacji. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem DUT+TAM należą: zaburzenia erekcji, wsteczna ejakulacja, obniżenie libido, zaburzenia ejakulacji, zmniejszenie objętości ejakulatu, utrata libido, bolesność sutków oraz bolesność piersi.

Z przeprowadzonej analizy wynika zatem, iż zastosowanie preparatu Duodart® jest terapią bardziej skuteczną oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa zarówno w porównaniu do terapii finasterydem podawanym w połączeniu z tamsulozyną, jak i do monoterapii tamsulozyną i monoterapii dutasterydem. Istotnym jest także fakt, iż 4-letni okres obserwacji oraz duża liczebność próby *CombAT* pozwalają uogólnić powyższe wnioski na populację generalną.

Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, iż terapia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest terapią długotrwałą. Można zatem wnioskować, iż połączenie w jednej tabletkie 2 substancji czynnych: tamsulozyny - łagodzącej dolegliwości subiektywne oraz ułatwiającej opróżnianie pęcherza moczowego oraz dutasterynu wpływającego na objętość stercza będzie wiązało się z poprawą stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*), co z kolei przełoży się na wzrost skuteczności zastosowanej terapii.

5. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (preparat Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia* - BPH).

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Duodart®). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

5.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [18].

Epidemiologia

Łagodny przerost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*; BPH) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń u mężczyzn w starszym wieku. Dane epidemiologiczne wskazują na znaczny wzrost zachorowań na BPH wraz z wiekiem. Stwierdzono, iż histopatologiczny BPH może pojawić się nawet u mężczyzn ok. 30 r.ż., występuje u ponad 40% mężczyzn > 50 r.ż. oraz u ponad 70% mężczyzn >60 r.ż. [68]. Odsetek mężczyzn po 70. r.ż. z histopatologicznymi cechami BPH wynosi ok.80% [71].

Z przeprowadzonych badań wynika, że częstotliwość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*; 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 [68].

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 [10].

Wg opinii eksperta medycznego odsetek pacjentów z BPH zgłaszających się do lekarza specjalisty głównie z powodu dokuczliwych objawów LUTS wynosi około 40%, z których blisko 1/3 kwalifikuje się od razu do leczenia skojarzonego.

Dane dotyczące częstości występowania analizowanej jednostki chorobowej są różnie przedstawiane, w zależności od źródła. Na podstawie prognoz ludności GUS na lata 2008-2035, oraz częstości występowania objawów klinicznych (IPSS > 7) dokonano oszacowania prognozowanej liczby chorych z BPH mających objawy kliniczne w kolejnych latach (chorobowość) oraz prognozowanej liczby nowych pacjentów z BPH.

Szczegółowe opisy założeń, źródeł danych oraz kolejne etapy obliczeń przedstawione zostały w dokumencie „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Duodart® w leczeniu objawowym łagodnego przerostu gruczołu krokowego” [72] natomiast w tabelach poniżej (aby nie kopiować obszernych fragmentów analizy wpływu na budżet) przedstawiono ostateczne wyniki oszacowań.

Tabela 1.
Szacunkowa prognoza liczby chorych z BPH mających objawy kliniczne (IPSS>7) w kolejnych latach (chorobowość)[72]

| Lata życia | Częstotliwość wystąpienia | 2012 r. | 2013 r. | 2014 r. | 2015 r. |
|--------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 40-49 | 11% | 263 043 | 265 257 | 269 342 | 275 006 |
| 50-59 | 31% | 832 522 | 816 015 | 797 879 | 775 528 |
| 60-69 | 36% | 669 117 | 707 901 | 745 532 | 785 070 |
| ≥ 70 | 44% | 597 001 | 595 769 | 595 364 | 595 893 |
| Suma | | 2 361 683 | 2 384 942 | 2 408 118 | 2 431 496 |

Tabela 2.
Szacunkowa prognoza liczby nowych pacjentów z BPH w kolejnych latach (zapadalność)[72]

| Lata życia | 2012 r. | 2013 r. | 2014 r. | 2015 r. |
|--------------|---------|---------|---------|---------|
| 45-49 | 3 436 | 3 391 | 3 369 | 3 395 |
| 50-54 | 9 011 | 8 627 | 8 290 | 8 031 |
| 55-59 | 17 812 | 17 845 | 17 721 | 17 274 |
| 60-64 | 22 718 | 23 295 | 23 798 | 24 287 |
| 65-69 | 16 563 | 18 419 | 20 288 | 22 299 |

| Lata życia | 2012 r. | 2013 r. | 2014 r. | 2015 r. |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 70-74 | 17 402 | 16 995 | 16 678 | 16 508 |
| 75-79 | 15 593 | 15 564 | 15 538 | 15 422 |
| 80-84 | 8 698 | 8 703 | 8 689 | 8 641 |
| >84 | 5 030 | 5 351 | 5 664 | 6 018 |
| suma | 116 262 | 118 189 | 120 035 | 121 877 |

Odnalezione dane epidemiologiczne pozwoliły również oszacować roczną liczbę nowych przypadków (zobacz Tabela 2; szczegóły oszacowań w analizie wpływu na budżet [72]; liczba nowych przypadków jest już ujęta w oszacowanej chorobowości, przedstawiającej łączną liczbę chorych w danym okresie czasu).

5.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Łagodny rozrost (hiperplazja) gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*; BPH) jest niezłośliwym rozrostem zrębu i nabłonka okołocewkowej części gruczołu krokowego [49]. BPH jest przewlekłą chorobą, która może w początkowym okresie nie powodować widocznych dolegliwości. Diagnoza często jest stawiana dopiero w momencie pojawienia się uciążliwych dolegliwości ze strony dróg moczowych lub podczas rutynowej kontroli lekarskiej [46].

BPH stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy.

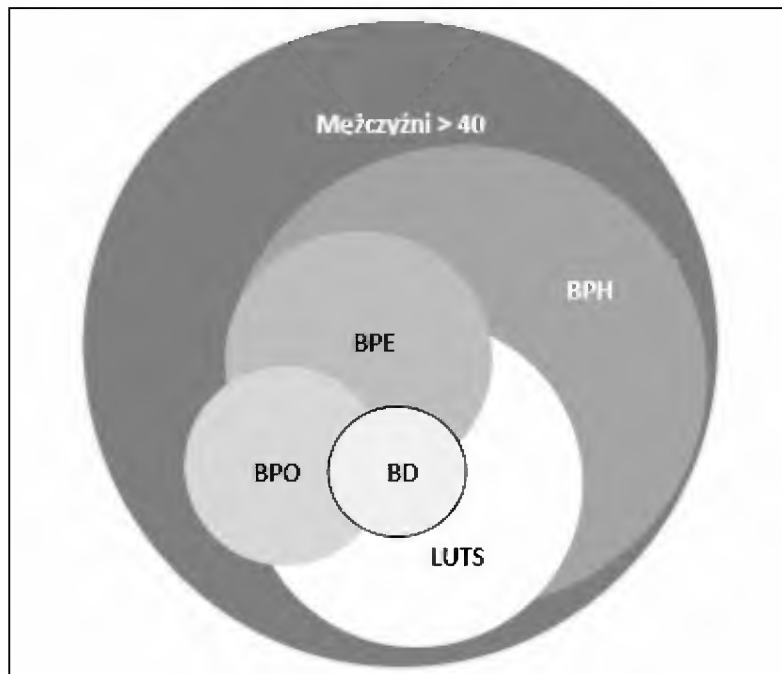
Elementami tego zespołu są:

- powiększenie gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic enlargement*; BPE);
- przeszkoda podpęcherzowa (ang. *bladder outlet obstruction*, BOO lub *benign prostatic obstruction*; BPO, jeśli wywołana jest przez BPH);
- objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*; LUTS),
- zaburzenia czynności mięśnia wypieracza moczu (ang. *bladder dysfunction*; BD), będące następstwem utrzymywania się BPE przez długi czas, a także związane ze starzeniem się [32, 70].

Schemat przedstawiony na poniższej rycinie pokazuje, że nie ma bezpośredniego związku między objętością gruczołu krokowego a nasileniem dolegliwości związanych z oddawaniem moczu oraz

nasileniem przeszkody podpęcherzowej. Powyższe elementy mają zróżnicowany udział w powstawaniu BPH i zależą od indywidualnych cech osobniczych [10, 30, 70].

Rycina 1.
Zespół zmian patofizjologicznych oraz dolegliwości składających się na istotę łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [10, 70]



Etiologia i patogeneza

Łagodny rozrost stercza może stanowić bardzo ważny życiowy problem mężczyzn, będących w pełni aktywności życiowej, a także starzejących się [47]. Wśród różnych czynników w etiologii łagodnego rozrostu stercza jednym z najważniejszych jest wiek pacjenta [46]. Etiologia BPH nie jest do końca poznana – najprawdopodobniej rozwój choroby związany jest ze zmianami hormonalnymi następującymi wraz ze starzeniem się organizmu [49]. 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 [68].

W regionie okołocewkowym prostaty rozwijają się guzki włóknisto-gruczołowe pochodzące prawdopodobnie raczej z gruczołów okołocewkowych niż części włóknisto-mięśniowej (torebki chirurgicznej), 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. Przeciągająca się obstrukcja, nawet niecałkowita może powodować wodonercze oraz zakłócić funkcjonowanie nerek [49].

Objawy

W przebiegu BPH dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego stanowiącego przeszkodę dla odpływu moczu z towarzyszącymi dokuczliwymi dolegliwościami związanymi z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS) [30, 68].

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 [31].

Symptomy LUTS klasyfikuje się jako związane z fazą napełniania (ang. *storage*) oraz związane z fazą opróżniania (ang. *voiding*) lub pomikcyjne (ang. *postmicturation*). 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. Szacuje się, iż u ok. 66% mężczyzn z objawami LUTS obserwuje się symptomy dotyczące zarówno fazy napełniania jak i opróżniania [31].

Jak pokazuje badanie przeprowadzone na terenie Polski przez *Research International Pentor Medical*, dotyczące uciążliwości i wpływu nokturii na komfort życia mężczyzn i ich partnerek w zależności od wieku, wykształcenia oraz aktywności zawodowej [73], nocne mikcje są jednym z najbardziej uciążliwych objawów LUTS u mężczyzn powyżej 50 r. ż. Kolejne miejsca pod względem uciążliwości zajmują parcia naglące, wydłużony czas do rozpoczęcia mikcji, częstomocz dzienny, oddawanie moczu kroplami, osłabienie i przerywany strumień moczu oraz bóle. Spośród 201 badanych mężczyzn cierpiących na nokturie 97% skarżyło się na dwukrotne i częstsze wstawanie w nocy. Pierwsze prowadzące do przebudzeń nocne mikcje występowały zwykle krótko po zaśnięciu lub w połowie snu, co oznacza zaburzenia w fazie snu głębokiego, najbardziej wartościowego pod względem regeneracji organizmu. Ma to istotny wpływ na funkcje psychosomatyczne w ciągu dnia: koncentrację, poczucie zmęczenia, nastroj. Zapewne z tego też powodu nokturia stanowi większy problem dla mężczyzn aktywnych zawodowo niż dla nieaktywnych. Z całej badanej populacji 72% mężczyzn uważa, iż nocne mikcje są odpowiedzialne za przyczynę osłabienia energii życiowej. Badani skarżyli się głównie na poczucie senności w ciągu dnia (47%), uczucie osłabienia (38%) oraz rozdrażnienie (36%). Co więcej te same problemy zgłaszały również partnerki badanych mężczyzn. Aż 52% kobiet uznało nocne mikcje u partnerów za dolegliwości uciążliwe i mające wpływ na samopoczucie dla nich samych. Należy zwrócić uwagę na to, że 1/3 badanych mężczyzn uznała nokturie za mającą negatywny wpływ na ich życie towarzyskie i seksualne. Zdecydowana większość badanych (93%) uważa, iż należy zapobiegać

nokturii oraz leczyć osoby na nią cierpiące, jak również, że może ona mieć negatywny wpływ na stan zdrowia (88%) [73].

Innymi niezwykle kłopotliwymi objawami przerostu gruczołu krokowego są nietrzymanie moczu oraz zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Powodują one poczucie wstydu, mają silny wpływ na samopoczucie, powodują dyskomfort a nawet stany lękowe, które wpływają m.in. na aktywność seksualną mężczyzn dotkniętych BPH. Nie należy marginalizować również wpływu dokuczliwych objawów LUTS na stan psychiczny mężczyzn, dla których schorzenia prostaty to choroby jednoznacznie kojarzące się ze starością oraz zanikiem aktywności towarzyskiej i zawodowej [39].

Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że uciążliwość LUTS i ich wpływ na pogorszenie jakości życia są u różnych mężczyzn odmienne. Dla niektórych konieczność 3-krotnego oddawania moczu w nocy nie jest kłopotliwa, zaś inni nie akceptują nokturii o znacznie mniejszym nasileniu. U niektórych chorych dominuje powiększenie stercza ze znikomymi objawami przeszkody podpęcherzowej i niewielkimi dolegliwościami. U innych zaś stercz jest nieznacznie powiększony, jednak dolegliwości są duże, a przeszkoda podpęcherzowa niewielka. U jeszcze innych chorych występuje istotne utrudnienie odpływu moczu z pęcherza, a stercz jest mały i dolegliwości znikome [70].

Tabela 3.
Klasyfikacja objawów LUTS u mężczyzn [10]

| Objawy związane z fazą napełniania | Objawy związane z fazą opróżniania | Objawy pomikcyjne |
|--|-------------------------------------|--|
| parcie na mocz | trudność z rozpoczęciem mikcji | wykapywanie moczu po mikcji |
| zwiększona częstotliwość oddawania moczu | osłabienie strumienia moczu | uczucie zalegania moczu w pęcherzu po mikcji |
| nokturia | przerywany strumień moczu | - |
| nagłe nietrzymanie moczu | mikcja z użyciem tłoczni brzusznej | - |
| inne rodzaje nietrzymania moczu | wykapywanie moczu pod koniec mikcji | - |

Zaznaczyć jednak należy, iż LUTS nie są objawami patognomicznymi BPH, LUTS mogą mieć różną patogenezę oraz mogą dotyczyć również kobiet. Z tego punktu widzenia istotne jest rozróżnienie na objawy LUTS związane z BPH (ang. *LUTS related to BPH*) oraz na męskie LUTS (pojęcie to uwzględnia również inne przyczyny LUTS u mężczyzn). Wspomniana nomenklatura została uwzględniona w najnowszych europejskich wytycznych postępowania w przypadkach LUTS [31].

Rozpoznanie

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*) [56].

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 [8].

Tabela 4.
Stopień nasilenia objawów LUTS wg skali IPSS [37]

| Stopień nasilenia objawów LUTS | IPSS | IPSS QoL |
|--------------------------------------|---------|----------|
| Nieznacznie (ang. <i>mild</i>) | 0 - 7 | 0 lub 1 |
| Umiarkowanie (ang. <i>moderate</i>) | 8 - 19 | 2 - 4 |
| Ciężkie (ang. <i>severe</i>) | 20 - 35 | 5 lub 6 |

Skala AUA-SI składa się z siedmiu pytań dotyczących dolegliwości związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Na podstawie uzyskanej sumy punktów ocenia się występujące objawy jako: łagodne (0 – 7 punktów), umiarkowane (8 – 19 punktów) lub ciężkie (20 – 35 punktów) [46].

Ww. 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 [49].

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 [49].

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 [43].

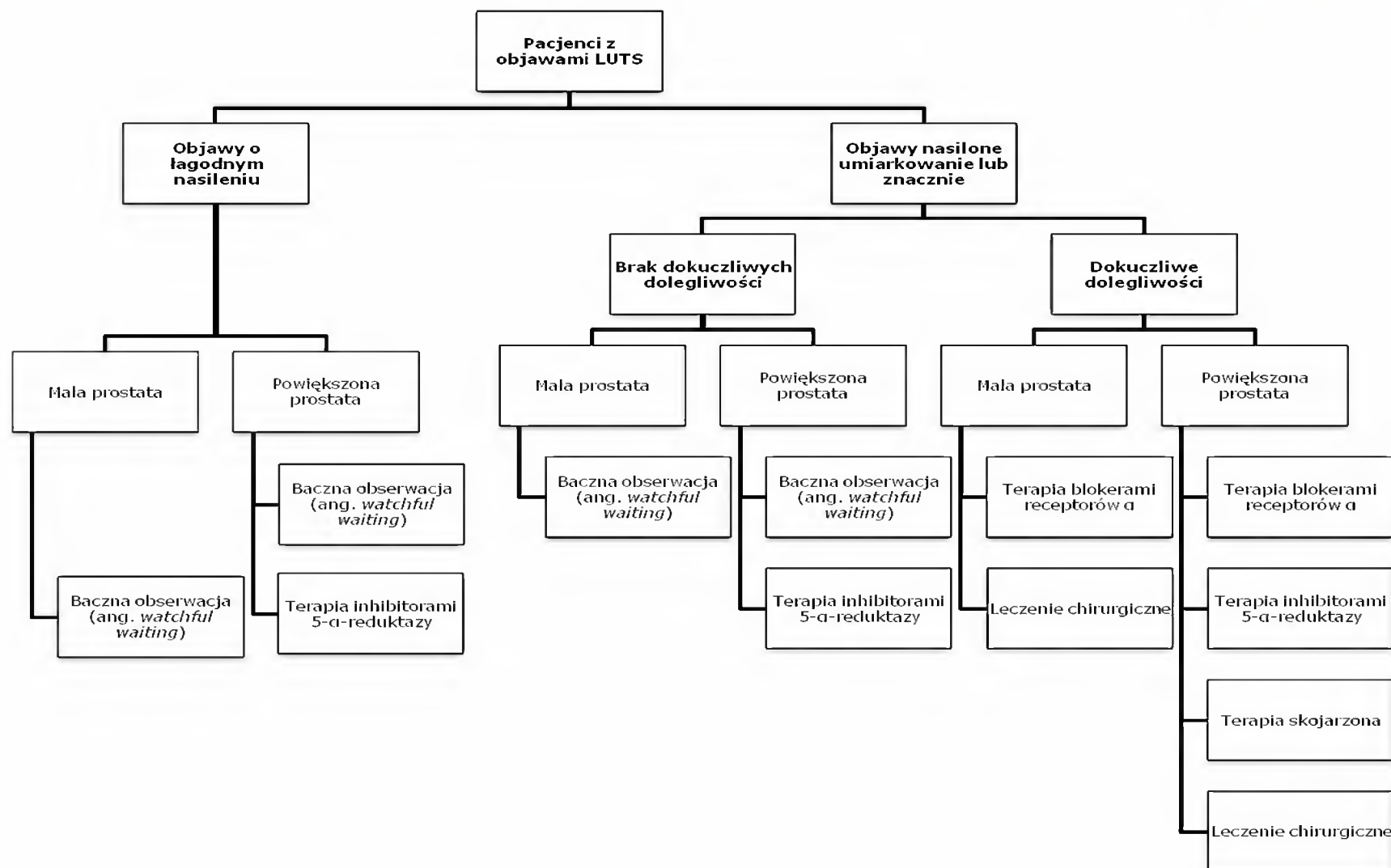
Biopsja przezodbytnicza zalecana jest w przypadku, gdy stężenie PSA wynosi > 4 ng/ml lub badanie *per rectum* wskazuje pewne nieprawidłowości. W celu oceny wielkości gruczołu krokowego, objętości moczu zalegającego po mikcji, zróżnicowania przykurczu szyi pęcherza, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego 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 [49].

5.1.1.2. Wytyczne postępowania klinicznego

Według wytycznych *European Association of Urology* (EAU), *American Urological Association* (AUA), *British Association of Urological Surgeons* (BAUS) oraz *Canadian Urological Association* 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 [3,28, 34, 43,56, 50].

Wytyczne EAU (*European Urological Association*) odnośnie postępowania w przypadkach dolegliwości dolnych dróg moczowych u mężczyzn (tzw. męskich LUTS) wskazują, iż obecnie stosowanymi formami terapii w leczeniu objawów LUTS związanych z BPH są: baczna obserwacja (ang. *wa-wa, watchfull waiting*), leczenie farmakologiczne (α_1 -blokery, inhibitory 5- α -reduktazy, terapia łączona przy udziale α_1 -blokerów i inhibitorów 5- α -reduktazy) oraz leczenie zabiegowe (terapia małoinwazyjna oraz operacyjna). Pod pojęciem bacznej obserwacji kryje się zarówno okresowa kontrola jak również prowadzenie zdrowszego stylu życia i edukacja w zakresie czynników sprzyjających postępowaniu choroby. Wybór terapii zależy od nasilenia objawów oraz preferencji pacjenta [34].

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat postępowania w przypadku pacjentów z objawami LUTS, w zależności od nasilenia objawów oraz stopnia powiększenia prostaty (wg. ekspertów *Canadian Urological Association*).



Wykres 1. Schemat postępowania w przypadkach pacjentów z objawami LUTS [56]

Szczegółowe informacje dotyczące form terapii rekomendowanych przez EAU oraz AUA w leczeniu mężczyzn z LUTS (obejmujące również objawy ze strony przeszkody podpęcherzowej) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5.
Rekomendacje EAU dotyczące sposobu postępowaniu w przypadku mężczyzn z objawami LUTS [34]

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja | Poziom dowodów naukowych* / siła rekomendacji |
|--|---|--|---|
| Leczenie zachowawcze | Baczna obserwacja (<i>watchful waiting</i>) | <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana u pacjentów z łagodnymi objawami LUTS; | 1b/A |
| | | <ul style="list-style-type: none"> pacjentom z LUTS w pierwszej kolejności należy zaoferować poradnictwo w zakresie zmiany stylu życia; | 1b/A |
| Leczenie farmakologiczne | Blokery receptorów α_1 | <ul style="list-style-type: none"> rekomendowane dla pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS; | 1a/A |
| | Inhibitory 5- α -reduktazy | <ul style="list-style-type: none"> 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 $\mu\text{g/l}$); mogą zapobiegać progresji BPH poprzez zmniejszenie ryzyka AUR oraz konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego; | 1b/A |
| | Antagoniści receptorów muskarynowych | <ul style="list-style-type: none"> można rozważyć stosowanie u mężczyzn ze średnimi do ciężkich objawami LUTS, u których dominują objawy związane z fazą napełniania; | 1b/B |
| | | <ul style="list-style-type: none"> nie są rekomendowane u pacjentów z przeszkodą podpęcherzową; | 4/C |
| | Preparaty roślinne | <ul style="list-style-type: none"> brak rekomendacji ze względu na dużą różnorodność produktów i problemy metodologiczne związane z metaanalizą wyników; | - |
| | Desmopresyna | <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana w leczeniu nokturii; | 1b/A |
| | Terapia skojarzona: α_1 -bloker + inhibitor 5- α -reduktazy | <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana w terapii długoterminowej u mężczyzn ze średnimi do ciężkich objawami LUTS, powiększoną prostatą (> 40ml) oraz zmniejszonym maksymalnym przepływem cewkowym; nie rekomendowana jako terapia krótkoterminowa (<1 rok); | 1b/A |
| Terapia skojarzona: α_1 -bloker + antagonist receptorów | <ul style="list-style-type: none"> może być rozważana u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, w przypadku gdy inna forma terapii nie zmniejszyła dolegliwości; | 1b/B | |

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja | Poziom dowodów naukowych* / siła rekomendacji |
|----------------------------|--|--|---|
| | muskarynowych | <ul style="list-style-type: none"> należy zachować ostrożność przy stosowaniu u pacjentów z podejrzeniem przeszkody podpęcherzowej; | 2b/B |
| | Inhibitory 5-fosfodiesterazy | <ul style="list-style-type: none"> 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 |
| Metody chirurgiczne | Elektrosekcja przezcewkowa (transurethral resection of the prostate - TURP) | <ul style="list-style-type: none"> elektrosekcja przezcewkowa monopolarna rekomendowana u mężczyzn z objętością prostaty 30 - 80 ml oraz z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS, wtórnymi do przeszkody podpęcherzowej; elektrosekcja przezcewkowa bipolarna pozwala na osiągnięcie krótkoterminowych rezultatów podobnie do monopolarnej; stanowi terapię z wyboru dla mężczyzn z objawami LUTS wtórnymi do przeszkody podpęcherzowej i objętością prostaty < 30 ml; | 1a/A |
| | Otwarta prostatektomia (open prostatectomy) | <ul style="list-style-type: none"> rekomendowana jako metoda chirurgiczna pierwszego wyboru u pacjentów z oporną na farmakoterapię postacią LUTS i z objętością prostaty >80 - 100 ml; | 1b/A |
| | Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (transurethral microwave therapy -TUMT) | <ul style="list-style-type: none"> skuteczność porównywalna do TURP; | 1a/A |
| | Przezcewkowa ablacja igłowa (transurethral needle ablation - TUNA) | <ul style="list-style-type: none"> alternatywa dla resekcji przezcewkowej dla pacjentów chcących uniknąć komplikacji po TURP; ww. pacjenci powinni być świadomi, iż metoda ta jest mniej skuteczna w odniesieniu do łagodzenia objawów LUTS i poprawy jakości życia, poza tym znacząco często wiąże się z koniecznością ponownego leczenia; | 1a/A |
| | Laserowa resekcja prostaty | <ul style="list-style-type: none"> HoLEP i laserowa waporyzacja prostaty - metody o małej inwazyjności, stanowiące alternatywę dla TURP w leczeniu pacjentów z LUTS wtórnymi do przeszkody podpęcherzowej; | 1b/A |

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja | Poziom dowodów naukowych* / siła rekomendacji |
|---------------------|---|---|---|
| | Stenty prostaty (prostate stents) | <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie laserowej waporyzacji prostaty (dł. fali 532 nm) powinno być rozważane u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i z wysokim ryzykiem epizodów serowo-naczyniowych; | 3/B |
| | | <ul style="list-style-type: none"> odsetek powikłań po zabiegu porównywalny dla TURP; | 1b/A |
| | | <ul style="list-style-type: none"> alternatywa dla cewnikowania do stosowania u mężczyzn, którzy nie mogą poddać się zabiegowi chirurgicznemu; | 3/C |
| | Iniekcja etanolem lub toksyną botulinową | <ul style="list-style-type: none"> do stosowania w badaniach klinicznych. | 3/C |

*na podstawie systemu klasyfikacji opracowanego przez Oxford Centre for Evidence-based Medicine w 2001

Tabela 6.
Rekomendacje AUA dotyczące sposobu postępowaniu w przypadku mężczyzn z objawami LUTS [3, 50]

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja |
|---------------------------------|---|---|
| Leczenie zachowawcze | Baczna obserwacja (watchful waiting) | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z łagodnymi objawami LUTS wynikającymi z BPH (AUA-SI < 8) oraz u pacjentów z umiarkowanymi (AUA-SI ≥ 8), ale nie dokuczliwymi objawami LUTS wynikającymi z BPH (standard). |
| Leczenie farmakologiczne | Inhibitory 5-α-reduktazy | <ul style="list-style-type: none"> Leki z grupy 5ARI, tj. dutasteryd i finasteryd, należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS przy jednoczesnym powiększeniu objętości gruczołu krokowego (opcjonalnie); Przyjmowanie inhibitorów 5-α-reduktazy zmniejsza długoterminowe ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności operacji (opcjonalnie); Przeznaczone do długoterminowej terapii (kilkuletniej) w celu zapobieżenia progresji BPH (opcjonalnie); Inhibitory 5-α-reduktazy nie powinny być stosowane przez pacjentów bez zdiagnozowanego powiększenia gruczołu krokowego (rekomendacja); Finasteryd jest odpowiednią i wykazującą się efektywnością kliniczną opcją w leczeniu hematurii wynikającej z krwawienia prostaty (opcjonalnie); Stosowane przedoperacyjnie w celu zapobieżenia krwawienia w trakcie zabiegu TURP, zmniejszając ryzyko transfuzji (opcjonalnie). |
| | Blokery receptorów α_1 | <ul style="list-style-type: none"> Leki z grupy α_1-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 ≥ 8) (opcjonalnie); Profil bezpieczeństwa oraz efektywność kliniczna wykazuje podobieństwo między poszczególnymi lekami z tej grupy; Alfuzosyna i doksazosyna wymagają stopniowego zwiększania dawki oraz monitorowania ciśnienia tętniczego krwi, jednakże są tańszą opcją niż α-blokery nowej generacji (opcjonalnie); Typowe zdarzenia niepożądane to zawroty głowy. |

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja |
|-----------------------|--|--|
| | Preparaty antycholinergiczne | <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki prób klinicznych porównujących efektywność kliniczną stosowania substancji antycholinergicznych (tolterodyna) w porównaniu do leków z grupy α-blokerów nie wykazały wyższości tolterodyny nad komparatorem; • Wytyczne AUA zalecają antycholinergiki w przypadkach występowania objawów LUTS związanych z BPH w sytuacjach braku zwiększonej objętości moczu zalegającego po mikcji oraz dominacji objawów podrażnienia (opcjonalnie); • W sytuacji, gdy objętość zalegającego po mikcji moczu jest znacząca ($\geq 250 - 300$ mL) antycholinergiki powinny być podawane z zachowaniem ostrożności (rekomendacja). |
| | Preparaty roślinne | Brak rekomendacji. |
| | Terapia skojarzona: α_1-bloker + inhibitor 5α-reduktazy | <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowana jako odpowiednia terapia dla pacjentów z symptomami LUTS oraz widocznym powiększeniem gruczołu krokowego zdiagnozowanego w oparciu o badanie objętości prostaty, wyznaczenie stężenia PSA, badanie DRE (rekomendacja). |
| Terapie małoinwazyjne | Przecewkowa ablacja igłowa (transurethral needle ablation - TUNA) | <ul style="list-style-type: none"> • Metoda polegająca na wywołaniu nekrozy komórek tkanki gruczołu krokowego przez energię fal radiowych generowanych przez igły umieszczone w cewce moczowej; • Metoda bezpieczna, z niskim prawdopodobieństwem komplikacji śródoperacyjnych; • Stosowana jako alternatywna metoda standardowa u pacjentów z dokuczliwymi umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS wynikającymi z BPH (opcjonalnie). |
| | Przecewkowa termoterapia mikrofalowa (transurethral microwave therapy - TUMT) | <ul style="list-style-type: none"> • Metoda polecana jako alternatywna w częściowym ulżeniu dokuczliwym umiarkowanym lub ciężkim objawom LUTS związanych z BPH (opcjonalnie). |
| Metody chirurgiczne | Przecewkowa resekcja prostaty (transurethral resection of the prostate - TURP) | <ul style="list-style-type: none"> • Stosowana u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów (opcjonalnie); • Podejmując decyzję o poddaniu pacjenta omawianemu zabiegowi należy wziąć pod uwagę doświadczenia chirurga, budowie anatomicznej pacjenta oraz ewentualne ryzyko komplikacji; |
| | Otwarta prostektomia (open prostatectomy) | <ul style="list-style-type: none"> • Stosowana jedynie u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów (opcjonalnie); • Stosowana w przypadkach niewydolności nerek lub infekcji dróg moczowych spowodowanych przez BPH (rekomendacja); • Może być bardziej efektywna od TURP w przypadkach występowania znacznie powiększonego gruczołu krokowego, przeszkody podpęcherzowej, uchyłków lub kamieni pęcherza. |
| | Prostatektomia laparoskopowa | <ul style="list-style-type: none"> • Stosowana zazwyczaj w przypadkach raka prostaty, jednakże jak pokazują najnowsze badania jest odpowiednia także u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS i/lub wysokim stopniem dokuczliwości objawów (opcjonalnie). |

| Rodzaj postępowania | | Rekomendacja |
|---------------------|---|--|
| Zabiegi laserowe | Laserowa resekcja prostaty (holmium laser resection of the prostate – HoLRP) | <ul style="list-style-type: none"> • Stosowana u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS lub u mężczyzn, u których występuje duża dokuczliwość objawów (opcjonalnie); • Podejmując decyzję o poddaniu pacjenta omawianemu zabiegowi należy wziąć pod uwagę doświadczenia chirurga, budowie anatomicznej pacjenta oraz ewentualne ryzyko komplikacji. |
| | Przezcewkowa waporyzacja prostaty (Transurethral vaporisation of prostate – LVP) | <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednia i efektywna alternatywna metoda leczenia mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS lub w przypadku znacznej dokuczliwości objawów (opcjonalnie); • Podejmując decyzję o poddaniu pacjenta omawianemu zabiegowi należy wziąć pod uwagę doświadczenia chirurga, budowie anatomicznej pacjenta oraz ewentualne ryzyko komplikacji. |
| | Przezcewkowe nacięcie prostaty (Transurethral Incision of the Prostate - TUIP) | <ul style="list-style-type: none"> • Metoda endoskopowa stosowana u mężczyzn z objętością stercza ≤ 30 mL z umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów LUTS z wysokim stopniem dokuczliwości objawów (opcjonalnie). |

U pacjentów z łagodnymi dolegliwościami (< 7 punktów w skali IPSS), u których nie rozwinęły się powikłania oraz z nasilonymi umiarkowanie lub znacznie objawami (≥ 8 punktów w skali IPSS), które nie wpływają znacząco na jakość życia, stosuje się baczna obserwację. Nie wprowadza się leczenia, a jedynie monitoruje stan pacjenta [62].

Zgodnie z wytycznymi Okręgowej Izby Lekarskiej wskazania do leczenia farmakologicznego są:

- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych bez powikłań (LUTS),
- kwestionariusz IPSS ≥ 8 punktów (oceniający nasilenie dolegliwości),
- oczekiwanie na leczenie chirurgiczne,
- brak kwalifikacji do leczenia chirurgicznego [62].

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 [30].

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wydane przez ekspertów *European Urological Association*, *American Urological Association*, *Canadian Urological Association* oraz *Japanese Urological Association*.

Tabela 7.
Rekomendacje dotyczące farmakoterapii stosowanej u pacjentów z objawami LUTS w przebiegu BPH

| Leczenie farmakologiczne | | EAU [34] | AUA [3, 43, 50] | CUA [56] | JUA [37] |
|--|--------------------|----------|-----------------|----------|----------|
| α₁-bloker | Alfuzosyna | + | + | + | bd |
| | Doksazosyna | + | + | + | bd |
| | Tamsulozyna | + | + | + | + |
| | Terazosyna | + | + | + | + |
| Inhibitory 5-α-reduktazy | Dutasteryd | + | + | + | + |
| | Finasteryd | + | + | + | - |
| Terapia skojarzona α-bloker + inhibitor 5-α-reduktazy | | + | + | + | bd |
| Ekstrakty roślinne | | - | - | + | - |

Rekomendacja pozytywna (+), rekomendacja negatywna (-).

Zgodnie z wytycznymi EAU, AUA i CUA stosowanie terapii skojarzonej jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych BPH jako bardziej skutecznej w porównaniu z monoterapią oraz pozostawiającej trwale efekty.

Warto nadmienić, iż aktualne japońskie wytyczne postępowania w łagodnym przeroście prostaty nie rekomendują stosowania finasterydu w terapii BPH (zalecany jednakże w leczeniu łysienia androgenicznego). Jedynym inhibitorem 5-α-reduktazy rekomendowanym przez JUA jest dutasteryd [37].

Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są głównie powikłania BPH:

- nieskuteczna farmakoterapia,
- ostre zatrzymania moczu (ang. *acute urinary retention* - AUR),
- krwimocz,
- nawracające infekcje dróg moczowych (ang. *urinary track infection*),
- kamica pęcherza moczowego,
- niewydolność nerek [43].

Zgodnie z wytycznymi AUA (ang. *American Urological Association*) zabiegi chirurgiczne mogą obejmować takie działania jak: przezcewkowa resekcja prostaty, przezcewkowa elektrowaporyzacja, przezcewkowe nacięcie prostaty, przezcewkowe wyluszczenie prostaty laserem holowym, przezcewkowa laserowa waporyzacja stercza, przezcewkowa laserowa koagulacja (np. laserowa ablacja stercza pod kontrolą wzroku), otwarte wycięcie prostaty [49].

Rekomendacje ekspertów znajdują odzwierciedlenie w rutynowej praktyce klinicznej. Na terenie kilkunastu krajów europejskich (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Hiszpania,

Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania).przeprowadzono analizę dotyczącą liczby przepisywanych w latach 2004 – 2008 preparatów we wskazaniu łagodny rozrost gruczołu krokowego (*A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines; Cornu et al. 2010*).

Przedmiot zainteresowania autorów analizy stanowiły leki z grupy α_1 -blokerów (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna), inhibitorów 5- α -reduktazy (finasteryd, dutasteryd) jak również fitofarmaceutyki (palma sabalowa – łac. *serenoa repens*, śliwa afrykańska – łac. *pygeum africanum*). Uwzględniając wielkość sprzedaży (IMS Health) oraz oszacowaną liczbę potencjalnie leczonych wymienionymi preparatami mężczyzn otrzymano tzw. czynnik preskrypcyjny dla każdego z krajów uwzględnionych w analizie, opisujący odsetek dni w roku, w których przepisano dany farmaceutyk w przeliczeniu na 1-go. pacjenta.

Wykazano, że między 2004 a 2008 r. całkowity indeks preskrypcyjny wzrósł we wszystkich uwzględnionych krajach europejskich. Stosunkowo najmniejszy wzrost odnotowano we Francji (o 22%), a największy na Węgrzech (o 145%). Do grupy krajów charakteryzujących się wysokim indeksem preskrypcyjnym (> 40%) należą: Polska, Portugalia, Hiszpania, Francja, Włochy, Grecja, Czechy oraz Finlandia, natomiast do grupy z najniższą wartością indeksu preskrypcyjnego (< 25%) należą: Wielka Brytania, Norwegia, Szwecja, Dania i Belgia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że najczęściej przepisywanymi lekami łagodzącymi objawy związane z przerostem stercza są preparaty z grupy α_1 -blokerów. W 2008 r. omawiane farmaceutyki były przepisywane w ok. 70% przypadków, jednakże należy zauważyć, że od 2004 do 2008 r. nastąpił nieznaczny spadek udziału tych leków na korzyść inhibitorów 5- α -reduktazy, których indeks preskrypcyjny waha się w poszczególnych krajach od 8 do 43%. Najniższą wartość całkowitego indeksu preskrypcyjnego mają produkty pochodzenia roślinnego. W Polsce w 2008 r. najwyższym indeksem preskrypcyjnym (~40%) odznaczały się α_1 -blokery, inhibitorom 5- α -reduktazy odpowiada wartość ~10%, indeks preskrypcyjny dla preparatów roślinnych jest na poziomie kilku procent [24].

W okresie od kwietnia 2009 r. do kwietnia 2010 r. na terenie Polski przeprowadzono badanie epidemiologiczne „Ocena dolegliwości związanych z łagodnym przerostem prostaty”. W omawianym eksperymencie wyłoniono grupę ponad 14 000 mężczyzn z uciążliwymi objawami dysuretycznymi, przy czym u ponad 95% pacjentów zdiagnozowano BPH. Wyniki badania wskazują, iż u 77,95% pacjentów z BPH lekarze zalecali farmakoterapię, w tym: w postaci inhibitora 5- α -reduktazy (finasteryd) u 54,13% leczonych pacjentów, w postaci blokerów α -receptorów u 11,67%. Leczenie skojarzone zostało zastosowane u 34,20% pacjentów leczonych farmakologicznie [9].

Stosowane w leczeniu LUTS α_1 blokery (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna) dzielą się na dwie główne grupy:

- neuroselektywne – blokują receptory α_{1A} (znajdujące się w komórkach stercza) oraz α_{1B} (znajdujące się w wielu narządach, licznie reprezentowane w mięśniówce tętnic, szyi pęcherza moczowego oraz górnym odcinku cewki, natomiast nieobecne w prostacie);
- uroselektywne – blokują wybiórczo receptory α_{1A} [71].

W przebiegu BPH za dolegliwości mikcyjne odpowiada, poza zwężeniem światła cewki moczowej, także zwiększone napięcie mięśni gładkich tworzących zwieracz przedsterczowy cewki moczowej, mięśni gładkich sterczowego odcinka cewki oraz zrębu stercza. Komórki tych mięśni zawierają dużą liczbę receptorów α -adrenergicznych, które u osób starszych ulegają wzmożonemu pobudzeniu przez układ współczulny i powodują skurcz włókien mięśniowych wpływający na wzrost oporu cewkowego. Wśród receptorów α_1 najbardziej charakterystycznym dla gruczołu krokowego jest podtyp α_{1A} (70% α -receptorów w gruczole krokowym to receptory α_{1A}) – zatem ich zablokowanie prowadzi do zmniejszenia napięcia włókien mięśniowych odpowiedzialnych za wielkość oporu cewkowego oraz złagodzenia objawów podrażnienia dolnych dróg moczowych [54, 68]. α_1 -blokery stosuje się głównie u pacjentów z małą objętością prostaty (PV < 30 ml) oraz u tych, u których istnieje konieczność szybkiego zniesienia dolegliwości (LUTS).

Łagodny przerost prostaty, jako choroba związana ze starzeniem się organizmu, często występuje wraz z innymi schorzeniami, jak np. nadciśnienie tętnicze. Dane epidemiologiczne podają, iż ok. 30% osób w podeszłym wieku cierpi jednocześnie na BPH i nadciśnienie tętnicze. Istotne jest to w przypadku terapii BPH przy pomocy blokerów receptorów α_1 , których podtypy znajdują się zarówno w zrębie gruczołu krokowego (receptory α_{1A}), mięśniówce szyi pęcherza i górnym odcinku cewki moczowej (receptory α_{1B}) jak i naczyniach tętniczych, nerkach, śledzionie oraz w płucach (receptory α_{1B} i α_{1D}). Obecnie na rynku funkcjonują dwa α -blokery uroselektywne, blokujące preferencyjnie receptory α_1 znajdujące się w sterczu: alfuzosyna (klinicznie uroselektywna) oraz tamsulozyna (jedyny α_1 – adrenolityk farmakologicznie uroselektywny). Badania kliniczne wskazują, iż tamsulozyna powoduje mniejszą częstość działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego niż alfuzosyna [71].

Kolejną grupę leków stosowanych w leczeniu objawów LUTS wynikających z przerostu gruczołu krokowego są inhibitory 5- α -reduktazy:

- dutasteryd,
- finasteryd.

Na rozwój gruczolaka stercza istotny wpływ wywiera aktywna forma testosteronu – dihydrotestosteron (DHT). Leki działające antagonistycznie w stosunku do 5- α -reduktazy hamują przemianę testosteronu w DHT, a jednocześnie nie wpływają na poziom testosteronu w surowicy. Zmniejsza to objętość strefy przejściowej gruczołu krokowego i gruczołów okołocewkowych sterczowego odcinka cewki, co w efekcie powoduje zmniejszenie statycznej komponenty przeszkody podpęcherzowej i związanych z nią objawów przeszkodowych. Jednocześnie powoduje zachowanie czynności seksualnych mężczyzny [68, 54]. Leki z grupy blokerów 5- α -reduktazy obok złagodzenia objawów hamują również progresję samej choroby, minimalizując ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności interwencji chirurgicznych.

Skojarzenie dwóch grup leków: α -adrenolityku i leku blokującego 5- α -reduktazę przyniosło kolejny postęp w leczeniu BPH [68]. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu klinicznym trwającym 5 lat stwierdzono, że terapia skojarzona wydaje się być skuteczniejsza w złagodzeniu objawów oraz w zapobieganiu progresji choroby niż monoterapia blokerem receptorów α -adrenergicznych. Ponadto dodanie inhibitora 5- α -reduktazy do α -blokera znacząco redukuje ryzyko wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu i konieczność wykonania zabiegu

chirurgicznego z powodu BPH, a efekt terapeutyczny utrzymuje się przez długi okres. Grupa pacjentów, którym terapia skojarzona przyniesie najwięcej korzyści obejmuje pacjentów ze znacząco większym ryzykiem progresji w początkowym etapie: z powiększonym gruczołem krokowym oraz podwyższonym poziomem PSA w surowicy [68, 70].

Mimo wyższych kosztów kuracji połączenie zalet α -blokada czyli szybki początek działania, szybkie łagodzenie dolegliwości związanych z LUTS z zaletami 5ARI – zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, zahamowanie progresji choroby wydaje się być bardzo istotną opcją terapeutyczną u mężczyzn. Szczególne znaczenie terapia ta może mieć u chorych, u których nie jest możliwe przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego [25].

Terapia skojarzona jest uznana za najbardziej efektywną terapię w redukcji ryzyka progresji, epizodów ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego. Wobec tego EAU, AUA oraz CUA rekomendują (rekomendacja poparta dowodami z zaleceniem rutynowego użycia) stosowanie terapii skojarzonej α -blokerem z inhibitorem 5- α -reduktazy jako bardziej skutecznej niż monoterapia i pozostawiającej trwałe efekty [6, 28, 34, 43, 56]. Wskazania do tego leczenia opierają się na indywidualnej ocenie ryzyka, preferencjach chorego oraz uwarunkowaniach ekonomicznych ze strony chorego i systemu opieki zdrowotnej [68]. Zdarzenia niepożądane w takiej terapii są wynikiem działań niepożądanych α -blokerów oraz inhibitorów 5- α -reduktazy. W wytycznych przyjęto także, że połączenie któregośkolwiek z α -blokerów z inhibitorem 5- α -reduktazy jest tak samo skuteczne jak dobrze zbadane połączenie finasterydu z doksazosyną [6, 28, 44].

Rokowanie

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obarczoną 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;
- $PV \geq 31$ ml;
- $PSA \geq 1,6$ ng/ml;
- $PVR \geq 39$ ml.

Nieleczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego może prowadzić do poważnych powikłań takich jak: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon [30].

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 [61].

5.1.2. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (Duodart[®]).

5.1.2.1. Wskazania [18]

Lek Duodart[®] jest wskazany w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH – ang. *benign prostatic hyperplasia*) w celu:

- redukcji ryzyka wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu (AUR – ang. *acute urinary retention*);
- zmniejszenia konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego.

5.1.2.2. Dawkowanie [18]

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 chlorowodoru tamsulozyny (odpowiednik 0,367 mg tamsulozyny). Kapsułki należy połykać w całości.

Preparat Duodart[®] może być stosowany wymienne do terapii skojarzonej dutasterydem z tamsulozyną. Jeśli istnieją kliniczne wskazania możliwa jest także zmiana monoterapii dutasterydem lub monoterapii tamsulozyną na terapię Duodartem[®].

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi i średnimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie preparatu Duodart[®] jest przeciwwskazane.

Nie przeprowadzono również badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterynu – tamsulozyny. Niemniej jednak nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.1.2.3. Przeciwwskazania [18]

Preparat Duodart[®] jest przeciwwskazany u:

- 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.

5.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Duodart®

Tabela 8
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Duodart® [18]

| Informacje | Dane |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Duodart |
| Postać farmaceutyczna | kapsułka twarda |
| Wygląd kapsułek | owalne kapsułki brązowo-pomarańczowe z czarnym nadrukiem GS7CZ |
| Zawartość opakowania | 30 lub 90 kapsułek |
| Numer dopuszczenia do obrotu | 17029 |
| Kod ATC | G04CA52 |
| Data pierwszego dopuszczenia do obrotu | 22.06. 2010r. |

Dnia 22 czerwca 2010 r. firma *GlaxoSmithKline* otrzymała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Duodart® na terenie Polski [12].

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zleceniodawcy lek zarejestrowany jest ponadto w 27 krajach europejskich. Preparat dopuszczono do obrotu pod nazwą Duodart® na terenie: Austrii, Bułgarii, Czech, Danii, Finlandii, Niemiec, Grecji, Węgier, Islandii, Włoch, Łotwy, Holandii, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Hiszpanii i Cypru, natomiast pod nazwą Combodart® na terenie Belgii, Estonii, Francji, Irlandii, Litwy, Luksemburga, Malty, Słowenii i Wielkiej Brytanii [17].

Ponadto odnaleziono informację, iż poza Europą lek zarejestrowany jest pod nazwą Duodart® w Australii (od 28 października 2010 r.) [29] i Nowej Zelandii, natomiast w USA i Kanadzie omawiany lek jest dostępny pod nazwą Jalyn [38, 40].

17 stycznia 2011 r. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie leku Duodart® jako świadczenia gwarantowanego, argumentując swoje stanowisko tym, iż Duodart® jako preparat złożony nie wnosi istotnego postępu w terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, a jego finansowanie wiązałoby się z istotnym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego [69].

5.1.2.5. Rekomendacje i decyzje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną; biorąc pod uwagę zarówno nazwy substancji czynnych, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów je zawierających. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich, jak: AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [4], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [11], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [55], SMC (*Scottish*

Medicines Consortium) [66], PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [63], PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [64], HAS (Haute Autorite de Sante) [35] oraz IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) [42].

Na stronach internetowych CADTH, NICE, PTAC oraz IQWiG do dnia 16.01.2013 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących preparatu leczniczego zawierającego dutasteryd i tamsulozynę.

Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną jest natomiast rekomendowany do stosowania u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przez *Scottish Medicine Consortium* (data publikacji informacji: 09.08.2010) [67], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* [58] oraz *Haute Autorite de Sante* [36].

Odnaleziono również dokument australijskiego PBAC z listopada 2009 dotyczący stosowania dutasterydu (preparat Avodart®) w leczeniu pacjentów z dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) spowodowanych łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Powyższy dokument stanowi pozytywną rekomendację dutasterydu w skojarzeniu z α -blokerami jako leczenia skuteczniejszego w porównaniu z monoterapią α -blokerami [33].

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje pochodzące z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [7], nowozelandzkiego PHARMAC [59], australijskiego PBS [5], *Danish Medicines Agency* (Dania) [26], *Medical Product Database* (Kela, Finlandia) [51], *Open Drug Database* (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [60], *Agenzia Italiana del Farmac* (Włochy) [2] oraz *Ministerio de Sanidad y Politica Social* (Hiszpania) [52].

Zgodnie z informacjami zawartymi w serwisie internetowym *Open Drug Database* [60], preparat Duodart® jest refundowany ze środków publicznych na terenie Szwajcarii w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Natomiast *Danish Medicines Agency* wskazuje na brak refundacji leku Combodart® na terenie Danii [26].

W Polsce poziom odpłatności za preparat Duodart® wynosi 100% [41]. Na stronach internetowych pozostałych ww. organizacji nie odnaleziono informacji dotyczących decyzji refundacyjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono status refundacyjny preparatu Duodart®/Combodart® w krajach, w których lek jest dostępny w sprzedaży (na podstawie danych dostarczonych przez Zleceniodawcę).

Tabela 9.
Status refundacyjny preparatu Duodart®/Combodart® na podstawie danych od Zleceniodawcy, w krajach, w których preparat jest dostępny na rynku

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Mechanizm refundacji | Poziom refundacji | Ograniczenia refundacji |
|---------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| Austria | nie | nd | nd | nd |
| Belgia | nie | nd | nd | nd |

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Mechanizm refundacji | Poziom refundacji | Ograniczenia refundacji |
|-------------------|----------------------|--|---|--|
| Bułgaria | tak | lista leków refundowanych | 50% | brak |
| Cypr | nie | nd | nd | nd |
| Dania | nie | nd | nd | nd |
| Estonia | tak | lista leków refundowanych | 50% | brak |
| Finlandia | tak | lista leków refundowanych | 35% | brak |
| Francja | tak | lista leków refundowanych | 15% | tylko pacjenci, u których terapia skojarzona DUT+TAM była dobrze tolerowana przez 6 miesięcy |
| | | do użytku szpitalnego (DRG system) | 100% | brak |
| Niemcy | tak | brak oficjalnej listy leków refundowanych, brak przeciwwskazań do refundacji | 100% | brak |
| | | do użytku szpitalnego (DRG system) | 100% | |
| Grecja | tak | lista leków refundowanych | 75% | brak |
| Węgry | tak | lista leków refundowanych | 25%*, 15%** | brak |
| Islandia | tak | lista leków refundowanych | płatność pacjenta 2400 ISK, a następnie 87% od ceny powyżej 2400 ISK-6800 ISK. Pacjenci powyżej 67 r.ż./inwalidzi płacą 890 ISK i 55% od ceny powyżej 890 | brak |
| Litwa | tak | lista leków refundowanych | 50%*, 39,46 LTL** | brak |
| Luksemburg | tak | lista leków refundowanych | 80% | brak |

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Mechanizm refundacji | Poziom refundacji | Ograniczenia refundacji |
|------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------|---|
| Łotwa | tak | lista leków refundowanych | 50% | przepisywane przez lekarza ogólnego lub urologa zgodnie z rekomendacjami terapeutycznymi |
| Malta | brak | nd | nd | nd |
| Holandia | tak | lista leków refundowanych | 100% | brak |
| Norwegia | tak | lista leków refundowanych | 100% | pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH (IPSS>8, objętość prostaty>4ml), u których monoterapia inhibitorami receptorów α jest niewystarczająca |
| Portugalia | tak | lista leków refundowanych | 37%, 52%^ | brak |
| Rumunia | brak | nd | nd | nd |
| Słowacja | bd | bd | bd | bd |
| Słowenia | tak | lista leków refundowanych | 100% | brak |
| Hiszpania | tak | lista leków refundowanych | 60% | brak |
| Szwajcaria | tak | lista leków refundowanych | 90% | brak |
| Wielka Brytania | tak | lista leków refundowanych | 19,8 GBP | brak |

*nominalny poziom refundacji (procent ceny nominalnej płacony przez płatnika publicznego),**efektywny poziom refundacji (procent limitu refundacji płacony przez płatnika publicznego).^Specjalny system finansowania. LTL-lit litewski, GBP-funt brytyjski, ISK-korona islandzka. DRG- *diagnosis-related group*.

5.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej

interwencji powinna być zatem tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego status refundacyjny, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1, 65].

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology*) zwracają uwagę, że między stałą obserwacją *wa-wa* (*watchful waiting*) a leczeniem zabiegowym istotne miejsce zajmuje leczenie farmakologiczne. Skuteczne leczenie rozrostu gruczołu krokowego musi opierać się na wdrożeniu wczesnej terapii, dążyć do złagodzenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, z ang. *lower urinary track symptoms*), a także dążyć do poprawienia jakości życia oraz zapobiegać powikłaniom związanym z postępowaniem BPH [34].

U chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w stopniu umiarkowanym lub ciężkim rekomendowanymi lekami pozostają: blokery receptora α -adrenergicznego (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna), inhibitory 5- α -reduktazy (dutasteryd, finasteryd) oraz leczenie skojarzone (bloker receptora α -adrenergicznego i inhibitor 5- α -reduktazy). Leczenie skojarzone tymi dwoma grupami leków nie tylko działa synergistycznie, ale i lepiej zapobiega progresji w porównaniu do efektów po stosowaniu ich w monoterapii.

Należy podkreślić, iż eksperci EAU, AUA, BAUS oraz CUA podkreślają większą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanych BPH [4, 34, 57, 56, 50].

Dane dotyczące procentowego udziału sprzedanych w Polsce leków, zawierających rekomendowane substancje czynne: doksazosyna, tamsulozyna, alfuzosyna, terazosyna, finasteryd i dutasteryd przedstawiono w tabeli poniżej. W oszacowaniach wykorzystano udostępnione przez podmiot odpowiedzialny za produkt Duodart® dane IMS dotyczące sprzedaży produktów z grupy G04C według klasyfikacji ATC za pierwsze trzy kwartały 2012 r. oraz dane NFZ wg Komunikatów DGL za okres styczeń-listopad 2012 r. [45].

Tabela 10.
Średni procentowy udział (w liczbie sprzedanych DDD) poszczególnych preparatów w leczeniu BPH (dane IMS za okres styczeń-wrzesień 2012 r. oraz dane NFZ za okres styczeń-listopad 2012r.[45])

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*Dotyczy danych NFZ.

W oparciu o dane IMS oszacowano również procentowy udział poszczególnych schematów terapii skojarzonej (wyrażony w odsetku pacjentów) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tabela 11.
Procentowy udział poszczególnych schematów terapii skojarzonej (w liczbie pacjentów)

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz preparatów zawierających substancje czynne z grupy blokerów α -receptorów: tamsulozyna, doksazosyna, alfuzosyna, terazosyna oraz inhibitor 5- α -reduktazy: finasteryd, objętych refundacją na terenie Polski we wskazaniu: przerost gruczołu krokowego [74].

Jedyny dostępny w Polsce preparat zawierający substancję czynną dutasteryd (Avodart®) nie jest objęty refundacją (poziom odpłatności 100%, cena 137.58 zł) [41].

Tabela 12.
Refundowane technologie opcjonalne wraz z poziomem refundacji we wskazaniu przerost gruczołu krokowego [74]

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|---------------------------------------|---|-------------------------------|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Substancja czynna: alfuzosyna | | | | | | | | |
| Alfabax | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory α-adrenergiczne | 22,68 | 30,72 | 30,72 | ryczałt | 4,27 |
| AlfuLEK 10 | tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 35,64 | 44,45 | 35,35 | ryczałt | 13,37 |
| Alfuzostad | tabl. dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. | | 23,76 | 31,86 | 31,86 | ryczałt | 4,27 |
| Alugen 10 | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. | | 23,76 | 31,86 | 31,86 | ryczałt | 4,27 |
| Dalfaz | tabl. powl., 2,5 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | | 15,12 | 18,61 | 8,84 | ryczałt | 12,97 |
| Dalfaz SR 5 | tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg | 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.) | | 11,88 | 15,88 | 11,78 | ryczałt | 7,30 |
| Dalfaz Uno | tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 35,64 | 44,45 | 35,35 | ryczałt | 13,37 |
| Kofuzin | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg | 30 tabl. (blist.) | | 24,30 | 32,43 | 32,43 | ryczałt | 4,27 |
| Substancja czynna: doksazosyna | | | | | | | | |
| Apo-Doxan 1 | tabl., 1 mg | 30 tabl. | 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory α-adrenergiczne | 15,66 | 18,66 | 6,63 | ryczałt | 15,23 |
| Apo-Doxan 2 | tabl., 2 mg | 30 tabl. | | 18,68 | 23,39 | 13,26 | ryczałt | 13,33 |
| Apo-Doxan 4 | tabl. 4 mg | 30 tabl. | | 23,35 | 30,39 | 26,51 | ryczałt | 7,08 |
| Cardura XL | tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg | 30 tabl. | | 20,31 | 27,17 | 26,51 | ryczałt | 3,86 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|-------------------|---|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Cardura XL | tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg | 30 tabl. | | 57,24 | 69,35 | 53,02 | ryczałt | 22,73 |
| Doxagen | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 30 tabl. | | 20,25 | 27,10 | 26,51 | ryczałt | 3,79 |
| Doxalong | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 30 tabl. | | 20,09 | 26,93 | 26,51 | ryczałt | 3,62 |
| Doxalong | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg | 90 tabl. | | 60,26 | 74,64 | 74,64 | ryczałt | 9,60 |
| Doxanorm | tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 23,98 | 27,49 | 6,63 | ryczałt | 24,06 |
| Doxanorm | tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 28,08 | 33,35 | 13,27 | ryczałt | 23,29 |
| Doxanorm | tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 32,40 | 39,98 | 26,51 | ryczałt | 16,67 |
| Doxar | tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 20,37 | 23,65 | 6,63 | ryczałt | 20,22 |
| Doxar | tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 23,98 | 29,01 | 13,26 | ryczałt | 18,95 |
| Doxar | tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 26,24 | 33,44 | 26,51 | ryczałt | 10,13 |
| Doxonex | tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 13,93 | 18,36 | 13,26 | ryczałt | 8,30 |
| Doxonex | tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 27,86 | 35,16 | 26,51 | ryczałt | 11,85 |
| Kamiren | tabl., 2 mg | 30 tabl. | | 27,00 | 32,21 | 13,26 | ryczałt | 22,15 |
| Kamiren | tabl., 4 mg | 30 tabl. | | 27,32 | 34,59 | 26,51 | ryczałt | 11,28 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|---------------------------------------|---|----------------------------------|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Kamiren XL | tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 27,70 | 35,00 | 26,51 | ryczałt | 11,69 |
| Prostatic 1 | tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 9,27 | 12,37 | 6,63 | ryczałt | 8,94 |
| Prostatic 2 | tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 15,66 | 20,19 | 13,26 | ryczałt | 10,13 |
| Prostatic 4 | tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 27,43 | 34,72 | 26,51 | ryczałt | 11,41 |
| Zoxon 1 | tabl., 1 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | | 20,52 | 23,82 | 6,63 | ryczałt | 20,39 |
| Zoxon 2 | tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 19,98 | 24,77 | 13,26 | ryczałt | 14,71 |
| Zoxon 4 | tabl., 4 mg | 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | | 62,64 | 77,16 | 77,16 | ryczałt | 9,60 |
| Zoxon 4 | tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 24,30 | 31,39 | 26,51 | ryczałt | 8,08 |
| Substancja czynna: tamsulozyna | | | | | | | | |
| Apo-Tamis | kaps., 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – blokujące receptory α-adrenergiczne | 20,30 | 27,38 | 26,51 | ryczałt | 3,85 |
| Bazetham | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 19,17 | 26,51 | 26,51 | ryczałt | 3,20 |
| Bazetham Retard | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 tabl. | | 20,30 | 27,16 | 26,51 | ryczałt | 3,85 |
| Fokusin | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 20,29 | 27,15 | 26,51 | ryczałt | 3,84 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|------------------------|---|-------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Fokusin | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 90 kaps. (9 blist.po 10 szt.) | | 63,18 | 77,73 | 77,73 | ryczałt | 9,60 |
| Omnice 0,4 | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 miligram | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 34,56 | 42,27 | 26,51 | ryczałt | 18,96 |
| Omnice Ocas 0,4 | tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 miligram | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 36,72 | 44,55 | 26,51 | ryczałt | 21,24 |
| Omsal 0,4 mg | kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 18,36 | 25,09 | 25,09 | ryczałt | 3,20 |
| Prostamnic | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 20,28 | 27,13 | 26,51 | ryczałt | 3,82 |
| Ranlosin | kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 19,33 | 26,12 | 26,12 | ryczałt | 3,20 |
| Symlosin SR | kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 18,00 | 24,72 | 24,72 | ryczałt | 3,20 |
| Tamsudil | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 19,71 | 26,52 | 26,51 | ryczałt | 3,21 |
| Tamsudil | kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 90 kaps. (9 blist.po 10) | | 56,65 | 70,81 | 70,81 | ryczałt | 9,60 |
| Tamsugen 0,4 mg | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 kaps. | | 19,87 | 26,69 | 26,51 | ryczałt | 3,38 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|--|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Tamsugen 0,4 mg | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 60 kaps. | | 39,74 | 50,80 | 50,80 | ryczałt | 6,40 |
| TamsuLEK | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 20,52 | 27,38 | 26,51 | ryczałt | 4,07 |
| Tamsunorm | kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 kaps. | | 18,90 | 25,67 | 25,67 | ryczałt | 3,20 |
| Tanyz | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 kaps. | | 31,71 | 39,24 | 26,51 | ryczałt | 15,93 |
| Tanyz ERAS | tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 tabl. | | 18,36 | 25,09 | 25,09 | ryczałt | 3,20 |
| Uprox | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) | | 20,93 | 27,83 | 26,51 | ryczałt | 4,52 |
| Uprox | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg | 60 kaps. (6 blist.po 10 szt.) | | 40,95 | 52,08 | 52,08 | ryczałt | 6,40 |
| Urostad | kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg | 30 tabl. | | 1,60 | 28,53 | 26,51 | ryczałt | 5,22 |
| Substancja czynna: terazosyna | | | | | | | | |
| Hytrin | tabl. 2 mg | 28 tabl. | 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – | 32,09 | 36,86 | 9,90 | ryczałt | 30,16 |
| Hytrin | tabl. 5 mg | 28 tabl. | | 35,64 | 43,18 | 24,74 | ryczałt | 21,64 |
| Hytrim | tabl. 10 mg | 28 tabl. | | 66,96 | 79,32 | 49,49 | ryczałt | 35,80 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Kornam | tabl. 2 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | blokujące receptory α-adrenergiczne | 23,76 | 28,19 | 10,60 | ryczałt | 20,79 |
| Kornam | tabl. 5 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | | 32,94 | 40,55 | 26,51 | ryczałt | 17,24 |
| Substancja czynna: finasteryd | | | | | | | | |
| Androster | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | 77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego – inhibitory 5-α-reduktazy | 23,76 | 31,64 | 30,46 | ryczałt | 4,38 |
| Androster | tabl. powl., 5 mg | 90 tabl. | | 70,20 | 86,81 | 86,81 | ryczałt | 9,60 |
| Antiprost | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | | 23,98 | 31,87 | 30,46 | ryczałt | 4,61 |
| Antiprost | tabl. powl., 5 mg | 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.) | | 88,19 | 106,37 | 101,54 | ryczałt | 15,50 |
| Apo-Fina | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.) | | 24,84 | 32,78 | 30,46 | ryczałt | 5,52 |
| Finagen | tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.) | | 22,68 | 30,23 | 28,43 | ryczałt | 5,00 |
| Finamef, Finasteryd Teva | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | | 23,76 | 31,64 | 30,46 | ryczałt | 4,38 |
| Finamef, Finasteryd Teva | tabl. powl., 5 mg | 90 tabl. (9 blist. po 10 szt.) | | 71,28 | 87,96 | 87,96 | ryczałt | 9,60 |
| Finanorm | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. | | 31,32 | 39,65 | 30,46 | ryczałt | 12,39 |
| Finaran | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.) | | 30,24 | 38,50 | 30,46 | ryczałt | 11,24 |
| Finaride | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.) | | 21,60 | 29,35 | 29,35 | ryczałt | 3,20 |

| Nazwa handlowa | postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu [PLN] | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|-------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| Finaster | tabl. powl., 5 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | | 74,52 | 91,39 | 91,39 | ryczałt | 9,60 |
| Finaster | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | | 25,81 | 33,81 | 30,46 | ryczałt | 6,55 |
| Finasterid Stada | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. | | 22,68 | 30,49 | 30,46 | ryczałt | 3,23 |
| Finpros 5 | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 21,59 | 29,33 | 29,33 | ryczałt | 3,20 |
| Finxta | tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | | 25,90 | 33,64 | 28,43 | ryczałt | 8,41 |
| Hyplafin | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 24,84 | 32,78 | 30,46 | ryczałt | 5,52 |
| Lifin | tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | | 42,98 | 51,75 | 28,43 | ryczałt | 26,52 |
| Penester | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | | 34,56 | 43,08 | 30,46 | ryczałt | 15,82 |
| Penester | tabl. powl., 5 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | | 77,76 | 94,82 | 91,39 | ryczałt | 13,03 |
| Proscar | tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | | 28,36 | 36,24 | 28,43 | ryczałt | 11,01 |
| Symasteride | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | | 21,39 | 29,12 | 29,12 | ryczałt | 3,20 |
| Ulgafen | tabl. powl., 5 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | | 25,92 | 33,92 | 30,46 | ryczałt | 6,66 |
| Zasterid | tabl. powl., 5 mg | 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.) | | 23,76 | 31,37 | 28,43 | ryczałt | 6,14 |

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego oraz fakt, iż ocenianą interwencją jest terapia z udziałem dwóch substancji czynnych podawanych w jednej tabletkie tzw. *combo* (dutasteryd podawany w połączeniu z tamsulozyną) wydaje się, iż najlepszym podejściem będzie przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej Duodartu® z efektywnością kliniczną terapii z udziałem innego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy w połączeniu/skojarzeniu z blokerem receptora α -adrenergicznego. Analiza danych IMS wskazuje, iż najczęściej stosowanym schematem jest finasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (██████). Należy podkreślić, iż obie substancje czynne objęte są refundacją we wskazaniu: łagodny rozrost gruczołu krokowego.

Drugim schematem co do częstości stosowania jest terapia skojarzona finasteryd+doksazosyna, średni udział procentowy wynosi █████%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leki z grupy antagonistów receptorów α -adrenolitycznych różnią się między sobą selektywnością wobec receptorów poszczególnych podtypów. Początkowo do leczenia chorych z LUTS związanych z BPH wprowadzono α -adrenolityki chinazolinowe czyli terazosynę, doksazosynę i alfuzosynę. Lekiem wprowadzonym najpóźniej była tamsulozyna, która ze względu na odmienną strukturę chemiczną wykazuje większe powinowactwo do podtypów receptorów α_{1A} (swoiste dla gruczołu krokowego) oraz α_{1D} . Ponadto tamsulozyna charakteryzuje się niską zdolnością wiązania receptorów α_{1B} , których blokada jest odpowiedzialna za zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych antagonistami receptorów α -adrenolitycznych [48].

Lepszy profil bezpieczeństwa tamsulozyny w porównaniu do innych α_1 -blokerów wymienionych w tabeli 10 został potwierdzony przez *Djavan et al* – przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż podawanie tamsulozyny w przeciwieństwie do doksazosyny, alfuzosyny i terazosyny wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipotonii ortostatycznej, co jest szczególnie istotne u starszych pacjentów [27].

W związku z powyższym leczenie tamsulozyną można rozpoczynać od podania dawki terapeutycznej wynoszącej 0,4 mg/dobę, podczas gdy podawanie pozostałych omawianych α_1 -blokerów należy rozpoczynać od dawek subterapeutycznych. Tamsulozyna w dawce 0,4 mg/dobę wydaje się być lepiej tolerowana w porównaniu do doksazosyny i terazosyny [27].

Biorąc pod uwagę powyższe wybór terapii skojarzonej finasteryd+tamsulozyna jako komparatora do ocenianej interwencji wydaje się uzasadnione.

Zasadne również wydaje się 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 (tamsulozyna, dutasteryd). Wybór tamsulozyny jako komparatora dodatkowo umotywowany jest najwyższym średnim procentowym udziałem preparatów zawierających ww. substancję czynną w leczeniu BPH.

W przygotowywanych analizach za komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto zatem:

- Finasteryd w połączeniu/skojarzeniu z tamsulozyną;
- Tamsulozynę w monoterapii;

- Dutasteryd w monoterapii.

5.1.3.1. Substancje czynne wchodzące w skład technologii alternatywnych

5.1.3.1.1 Finasteryd [13, 19]

Podstawowe informacje na temat leku i jego działania

Finasteryd jest syntetycznym 4-azasteroidem, który specyficznie i kompetycyjnie hamuje wewnątrzkomórkowy enzym: 5- α -reduktazę typu II, odpowiadający za przekształcanie testosteronu do silniejszego hormonu androgennego – dihydrotestosteronu (DHT). Prawidłowe funkcjonowanie oraz wzrost gruczołu krokowego, jak również przebieg procesu rozrostowego zależą od przemiany testosteronu do DHT. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptora androgennego.

W badaniach klinicznych wskazuje się na szybkie zmniejszenie wartości DHT w surowicy, co prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Po 3 miesiącach leczenia objętość gruczołu krokowego zmniejsza się o ok. 20% dochodząc do 27% po 3 latach leczenia. Zmniejszenie dotyczy strefy obwodowej bezpośrednio otaczającej cewkę moczową. Pomiaru urodynamiczne wskazują również na znaczące zmniejszenie mięśnia wypieracza moczu w wyniku zmniejszenia niedrożności. Znaczącą poprawę w maksymalnym tempie przepływu moczu oraz złagodzeniu objawów uzyskuje się po kilku tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. W stosunku do placebo udokumentowano różnice po odpowiednio 4 i 7 miesiącach leczenia. Badania kliniczne z udziałem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH, powiększeniem gruczołu krokowego potwierdzonym *per rectum* oraz małą objętością zalegającego moczu dowodzą wpływu finasterydu na zmniejszenie częstości występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia operacyjnego.

Biodostępność finasterydu mieści się w zakresie: 63 – 80%. Największe stężenie w osoczu osiągnięte jest po 1-2 godzinach po podaniu.

Wiązanie finasterydu z białkiem osocza wynosi ok. 90%. Przekracza barierę krew-mózg oraz w niewielkich ilościach obserwowany był w nasieniu pacjentów. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 76 l (44-96 l). Przy wielokrotnym podaniu widoczne jest kumulowanie niewielkich ilości finasterydu. Po podaniu w dawce dobowej wynoszącej 5 mg najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym obliczono na 8 – 10 ng/ml i pozostaje stałe z upływem czasu.

Finasteryd jest metabolizowany głównie w wątrobie przez enzym CYP3A4 cytochromu P450. Zidentyfikowano dwa metabolity posiadające słabe działanie hamujące względem 5- α -reduktazy.

Okres półtrwania w osoczu wynosi średnio 6 godzin (4 – 12 godzin), natomiast u mężczyzn powyżej 70 roku życia: 8 godzin (6 – 15 godz) i jest niezależny od dawki. Średni klirens osocza wynosi 9,9 l/h (4,2 – 16,7 l/h). Po podaniu radioaktywnie znakowanego finasterydu ok. 39% (32 – 46%) podanej dawki wydalana jest z moczem w postaci metabolitów. Praktycznie brak w moczu finasterydu w postaci niezmienionej. Około 57% (zakres: 51 – 64 %) dawki wydalane jest z kałem.

U pacjentów z zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny jedynie 9 ml/min) nie obserwowano zmian w wydalaniu finasterydu.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny w zakresie: 9 – 55 ml/min), wydalanie pojedynczej dawki finasterydu nie różniło się w porównaniu z wydalaniem finasterydu u zdrowych ochotników. Brak również różnic w zakresie wiązania z białkami u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek – część metabolitów u zdrowych osób wydalanych przez nerki wydalana była z kałem. Wydaje się, że wydalanie z kałem wzrasta współmiernie do zmniejszenia wydalania metabolitów z moczem. U pacjentów niedializowanych z zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby zmniejszania dawki finasterydu.

Wskazania

Leczenie i kontrola łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) w celu:

- zmniejszenia rozmiarów powiększonego gruczołu krokowego, poprawy przepływu moczu oraz złagodzenia objawów związanych z BPH;
- zmniejszenia częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i potrzeby operacji chirurgicznej, włączając w to przezcewkową resekcję gruczołu krokowego (ang. TURP) oraz prostatektomię.

Preparat powinien być stosowany u pacjentów z powiększonym gruczołem krokowym (objętość prostaty powyżej 40 ml).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi: jedna tabletkę (5 mg) na dobę, przyjmowana z pokarmem lub bez. Tabletkę należy połknąć w całości, nie można jej dzielić ani kruszyć. Pomimo możliwości wystąpienia poprawy klinicznej w krótkim czasie, leczenie może być konieczne przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby obiektywnie ocenić czy nastąpiła poprawa.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek.

Brak dostępnych danych na temat stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Przeciwwskazania

Finasteryd jest przeciwwskazany u:

- kobiet i dzieci;
- pacjentów z nadwrażliwością na finasteryd lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

5.1.3.1.2 Tamsulozyna [21, 23]

Podstawowe informacje na temat leku i jego działania

Tamsulozyna należy do grupy antagonistów receptora α_{1A} -adrenergicznego. Wiąże się wybiórczo i kompetycyjnie z postsynaptycznymi receptorami adrenergicznymi typu α_{1A} , które są odpowiedzialne za skurcz mięśni gładkich. Tamsulozyna zwiększa maksymalny przepływ moczu w wyniku rozkurczu mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, usuwając w ten sposób utrudnienia w przepływie. Lek łagodzi objawy podrażnienia i trudności w oddawaniu moczu, w których istotną rolę odgrywa skurcz mięśni gładkich dolnych dróg moczowych.

Leki α -adrenergiczne mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Badania wykazały, że u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym tamsulozyna nie powoduje klinicznego zmniejszenia jego wartości.

Wpływ preparatu leczniczego na objawy wynikające z napełniania i opróżniania pęcherza moczowego utrzymują się również podczas długotrwałego leczenia, co znacząco opóźnia konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego.

Tamsulozyna wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna jest prawie całkowita. Przyjmowanie leku po posiłku powoduje zmniejszenie wchłaniania leku, dlatego aby zapewnić porównywalny stopień wchłaniania zaleca się przyjmowanie leku zawsze po śniadaniu. Tamsulozyna wykazuje kinetykę liniową. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po ok. 6 godz. od przyjęcia pojedynczej dawki leku po pełnym posiłku. Stan równowagi uzyskuje się w piątym dniu przyjmowania leku w dawkach wielokrotnych, kiedy wartość C_{max} jest wyższa o około 2/3 niż po podaniu pojedynczej dawki preparatu. Dane te dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, ale należy oczekiwać, że takie same zależności mogą wystąpić także u pacjentów młodszych. Stężenie tamsulosyny zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i przy dawkowaniu wielokrotnym wykazuje bardzo dużą zmienność międzysobniczą.

Tamsulozyna w niewielkim stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia, gdyż jest wolno metabolizowana. W osoczu występuje głównie w postaci niezmienionej. Tamsulozyna jest metabolizowana w wątrobie. Metabolity nie wykazują większej skuteczności ani toksyczności niż sama substancja czynna. Tamsulozyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, przy czym około 9% podanej dawki w postaci niezmienionej. Okres półtrwania tamsulosyny u pacjentów wynosi około 10 godzin (po podaniu po posiłku) i 13 godzin w stanie równowagi.

Wskazanie

Leczenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH).

Dawkowanie

Jedna tabletką (0,4 mg chlorowodorku tamsulosyny) raz na dobę niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości, nie rozgryzać ani żuć, gdyż ma to wpływ na przedłużone uwalnianie substancji czynnej.

Przeciwwskazania

Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na chlorowodorek tamsulozyny (łącznie z obrzękiem naczynioruchowym wywołanym działaniem leku) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ortostatycznymi spadkami ciśnienia tętniczego krwi w wywiadzie (hipotonia ortostatyczna);
- ciężką niewydolnością wątroby.

Finasteryd w połączeniu/skojarzeniu z tamsulozyną [22, 25]

Charakterystyki obu substancji czynnych zostały przedstawione powyżej. Podsumowując, finasteryd i tamsulozyna łącznie oddziałują na dynamiczną i statyczną komponentę łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Tamsulozyna jest lekiem objawowym, o szybkim czasie działania, obiektywnie poprawiająca przepływ cewkowy i znosząca dolegliwości. Nie wpływa ona jednak na objętość stercza i nie hamuje postępu choroby. Finasteryd zaś jest lekiem o działaniu przyczynowym, zmniejsza objętość stercza i redukuje ryzyko interwencji chirurgicznej. Efekt działania leku ujawnia się po dłuższym okresie stosowania. Połączenie zalet obu substancji czynnych stanowi istotną opcję terapeutyczną u chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego..

W przypadku stosowania obu substancji w postaci jednej kapsułki zawierającej 5 mg finasterydu oraz 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny (preparat Urimax-F, niedostępny w Polsce) zalecane jest dawkowanie raz na dobę podczas posiłków lub pomiędzy posiłkami.

5.1.3.1.3 Dutasteryd [15, 53]

Podstawowe informacje na temat leku i jego działania

Dutasteryd należy do grupy inhibitorów 5- α -reduktazy (5ARI). W wyniku działania inhibitora 5- α -reduktazy następuje obniżenie poziomu stężenia swoistego antygenu sterczowego PSA w surowicy krwi oraz zmniejszenie objętości stercza. Wpływ 5ARIs na wielkość stercza wynika z blokowania enzymu 5- α reduktazy konwertującej testosteron do dihydrotestosteronu (DHT), czyli formy aktywnej odpowiedzialnej za wzrost, proliferację i rozwój gruczołu krokowego oraz ułatwiającej zanik i apoptozę komórek. Istnieją dwa typy reduktazy: typ I występujący w większości tkanek oraz typ II w sterczu i układzie płciowym mężczyzn. Potwierdzono zwiększenie stężenia obu enzymów w komórkach rdzeniowych odpowiedzialnych za adrenezależny rozrost i przerost. Działanie 5ARIs powoduje obniżenie stężenia DHT i aktywację szlaku apoptozy w komórkach stercza, a co za tym idzie zmniejszenie jego objętości. Dutasteryd w porównaniu do finasterydu wykazuje powinowactwo do obu typów reduktazy.

Po doustnym spożyciu jednorazowej dawki czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy wynosi 1-3 godzin. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60%. Stężenie w stanie stacjonarnym około 40 ng/ml jest osiągnięte po upływie 6 miesięcy stosowania leku w dawce 0,5 mg/dobę. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego średnio 5,4% leku jest wydalana

z kałem w postaci niezmienionej. Pozostała część leku jest wydalana z kałem w postaci metabolitów. Okres półtrwania dutasterydu wynosi 5 tygodni.

Wskazanie

Dutasteryd jest wskazany w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH – ang. *benign prostatic hyperplasia*) w celu:

- redukcji ryzyka wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu (AUR – ang. *acute urinary retention*);
- zmniejszenia konieczności leczenia zabiegowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku to jedna kapsułka (0,5 mg dutasterydu) raz na dobę. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Kapsułki nie należy rogryzać lub otwierać. Kontakt z zawartością kapsułki może spowodować ból w jamie ustnej bądź ból gardła. Lek może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Preparat może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z tamsulozyną.

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na brak badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Przeciwwskazania

Lek jest przeciwwskazany u:

- kobiet, dzieci i młodzieży;
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5- α -reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.1.4. Wyniki zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami ekspertów *American Urology Association* [46, 50, 3] efektywność danej interwencji w łagodnym rozroście gruczołu krokowego powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: nasilenie objawów LUTS związanych z BPH (oceniane w skali AUA-SI lub IPSS) wraz z oceną jakości życia, maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}), a także epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR) oraz zdarzenia niepożądane (AEs).

Ponadto zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinią eksperta medycznego celem farmakoterapii jest zredukowanie ryzyka progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zatem zasadne wydaje się również uwzględnienie progresji w ocenie skuteczności ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe wytyczne oraz dostępne w badaniach dane autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych, jak:

- Epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR);
- Konieczność interwencji chirurgicznej z powodu BPH;
- Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax);
- Objawy LUTS związane z BPH: ocena nasilenia objawów w skali IPSS;
- Progresja BPH;
- Bezpieczeństwo: rezygnacje oraz zdarzenia niepożądane.

Zdecydowano również o uwzględnieniu punktu końcowego: zmiana objętości prostaty, przy założeniu jednak, iż interpretację wyników należy przeprowadzić w relacji do rezultatów uzyskanych dla wymienionych wcześniej punktów końcowych (opinia eksperta medycznego).

Ponadto zdecydowano o uzupełnieniu pierwotnej wersji raportu o analizę dodatkowych punktów końcowych związanych z rozwojem łagodnego rozrostu gruczołu krokowego: wystąpienie pierwszej klinicznej progresji oraz wystąpienie pierwszego ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH.

5.1.5. Typ badania

Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT).

6. METODYKA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacji [6].

Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - study design) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę

skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w Rozdziale 5 niniejszego dokumentu.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [4].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

6.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie dutasterydu 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 dutasterydem stosowanymi w monoterapii?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

6.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Włączanie/wykluczanie badań przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- populacja: pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego;
- interwencja: dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*); zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 0,5 mg dutasterydu oraz 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny (odpowiednik 0,367 mg tamsulozyny) stosowana doustnie raz dziennie; dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (na podstawie badania biorównoważności *Cai 2010*), zalecane dawki to 0,5 mg dutasterydu i 0,4 mg tamsulozyny;
- komparator: 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;
- 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 pierwszego epizodu AUR lub zabiegu chirurgicznego z powodu BPH, wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH, objętość gruczołu krokowego, maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}), bezpieczeństwo (rezygnacje oraz zdarzenia niepożądane);
- badania *head-to-head* typu RCT.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart®;
- nieadekwatny projekt badania (np. zaprojektowane jedynie do oceny bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji lub zaprojektowane w celu oceny wpływu wycofania tamsulozyny ze schematu leczenia skojarzonego);
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy.

6.4. Metody identyfikacji badań

6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano dutasteryd w połączeniu/skojarzeniu z tamsulozyną.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez Pubmed*;
 - *EMBASE*;
 - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - *CRD (Center for Reviews and Dissemination)* złożoną z: *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)*; *NHS EED (NHS Economic Evaluation Database)*; *Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 07.03.2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 22.03.2013r., a wyniki wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 4.4.3.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna selekcja na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (■■■■) na drodze konsensusu.

Na etapie wstępnej selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (na podstawie PICO), z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie: 619 publikacji (Pubmed: 77, Embase: 482, Cochrane: 19, CRD: 2, *clinicaltrials.gov*: 19; inne źródła: 20) z których:

- a) 1 włączono do porównania bezpośredniego: dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną vs finasteryd w połączeniu z tamsulozyną;
- b) 17 włączono do porównania bezpośredniego: dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną vs monoterapia tamsulozyną oraz vs monoterapia dutasterylem.

6.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych w dniu 22.03.2013 r. przeszukano rejestr badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „*duodart*”, „*combodart*”, „*jaly*n” oraz „*dutasteride and tamsulosin*”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 19 badań z czego: 15 zakończonych (*completed*), 1 aktywne z zakończoną fazą rekrutacji (*active not recruiting*) oraz 3 na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*).

Kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełniało tylko 1 badanie (NCT00090103), które zidentyfikowano jako badanie CombAT, opublikowane i włączone do analizy głównej.

6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;

- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

6.6. Ocena jakości danych

6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [5].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

6.7. Analiza ilościowa

6.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

6.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2011*).

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH).

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa dla istotnych wartości OR dodatkowo obliczano tylko wartość NNT/NNH.

6.7.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (r. 16.9.5) w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie

interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;

- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

6.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowych.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU W POŁĄCZENIU Z TAMSULOZYNĄ (*FIXED COMBINATION*) W PORÓWNANIU Z FINASTERYDEM PODAWANYM RÓWNIEŻ W POŁĄCZENIU Z TAMSULOZYNĄ (*FIXED COMBINATION*) W LECZENIU PACJENTÓW Z OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne typu *open-label* (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (Mohanty 2006). We włączonym eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterytu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do finasterydu również podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Mohanty 2006)

| Badanie | | Mohanty 2006 (II A) |
|-----------------------------------|-------------------|---|
| Ocena w skali Jadad | | 2 |
| Liczba ośrodków | | 1 |
| Metodyka | typ badania | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). |
| | randomizacja | zastosowano, nie przedstawiono opisu metody |
| | zaślepienie | typu <i>open-label</i> |
| | hipoteza badawcza | nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej dutasterytu 0,5 mg w połączeniu z tamsulozyną 0,4 mg vs finasteryd 5 mg w skojarzeniu z tamsulozyną 0,4 mg |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • ostre zatrzymanie moczu; • zmiana nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>); • poprawa objawów związanych z BPH; • funkcje seksualne; • maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}); • stężenie specyficznego antygenu sterczowego (PSA, prostate specific antigen); • zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego; • parametry życiowe; • rezygnacje ogółem. |

| Badanie | Mohanty 2006 (II A) |
|----------------------------|---|
| Utrata pacjentów z badania | w grupie pacjentów leczonych DUT/TAM utracono 2 pacjentów, w grupie FIN/TAM utracono 3 chorych. |
| Analiza ITT | nie zachowana |
| Źródła finansowania | Cipla |
| Publikacje do badania | Mohanty 2006 |

Włączona do analizy próba kliniczna *Mohanty 2006* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Uzyskała 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Wynika to z faktu, iż autorzy powyższej publikacji nie zamieścili informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji. Dodatkowo, oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem. Dodatkowo autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*), co także może wpłynąć na przeszacowanie otrzymanych wyników.

Procesowi randomizacji poddano łącznie 105 pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Pacjentów przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: 52 pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) oraz 53 pacjentów do grupy przyjmującej finasteryd w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*). W analizie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) nie została zachowana reguła ITT.

7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Mohanty 2006* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*Mohanty 2006*)

| Kryteria | Mohanty 2006 (II A) |
|----------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku 40 – 80 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy nie wymagają przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z klinicznym podejrzeniem lub zdiagnozowanym nowotworem gruczołu krokowego. |

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego *Mohanty 2006* zostały określone mało precyzyjnie, nie sprecyzowano stopnia nasilenia objawów LUTS u włączanych do badania pacjentów.

W badaniu klinicznym uwzględniono pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w wieku 40 – 80 lat, których stan zdrowotny nie wymagał przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Z badania wykluczono pacjentów z klinicznym podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym nowotworem gruczołu krokowego.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Mohanty 2006* porównywane grupy terapeutyczne były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

7.3. Charakterystyka interwencji

W eksperymencie *Mohanty 2006* pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: 52 pacjentów do grupy przyjmującej dutasteryd z tamsulozyną w jednej tabletkie (*fixed combination*) oraz 53 pacjentów do grupy otrzymującej finasteryd z tamsulozyną również w jednej tabletkie (*fixed combination*).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Charakterystyka interwencji (*Mohanty 2006*)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Sposób podawania leku | Czas interwencji |
|---|----------------|--|-----------------------|------------------|
| <i>Mohanty 2006</i> (II A) | DUT/TAM | 1 tabletkę zawierającą 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny przyjmowaną raz dziennie | doustnie | 6 miesięcy |
| | FIN/TAM | 1 tabletkę zawierającą 5 mg finasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny przyjmowaną raz dziennie | | |

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup: 1) przyjmującej raz na dobę w godzinach nocnych 1 tabletkę zawierającą 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny (*fixed combination*); 2) przyjmującej raz na dobę w godzinach nocnych 1 tabletkę zawierającą 5 mg finasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny (*fixed combination*).

Pacjenci byli objęci leczeniem przez okres 24 tygodni. Wizyty monitorujące odbywały się w 2., 4., 8., 12. i 24. tygodniu badania.

7.4. Skuteczność kliniczna

W eksperymencie *Mohanty 2006* włączonym do niniejszej analizy skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- ostre zatrzymanie moczu (AUR);
- 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 (*improvement*)

urinary problems);

- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax);
- zaburzenia funkcji seksualnych oceniane przy pomocy kwestionariusza MSHQ;
- stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*)
- całkowita objętość gruczołu krokowego.

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Mohanty 2006)

| Badanie | Punkt końcowy | Sposób przedstawienia wyników |
|---------------------|--|--|
| Mohanty 2006 (II A) | Ostre zatrzymanie moczu (AUR, <i>acute urinary retention</i>) | Liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie 24-tygodniowej obserwacji wystąpiło ostre zatrzymanie moczu. |
| | Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>) | Różnica średnich zmian liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia. MD (95% CI) |
| | Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (<i>improvement urinary problems</i>) | Liczby i odsetki pacjentów, u których po 24 tyg. leczenia wystąpiła poprawa w ocenie objawów związanych z BPH (przepływ cewkowy, całkowita poprawa związana z BPH). OR (95% CI) |
| | Zaburzenia funkcji seksualnych (<i>sex health</i>) | Liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono subiektywną ocenę funkcji seksualnych (zaburzeń seksualnych oraz zaburzeń ejakulacji) zgodnie z kwestionariuszem MSHQ po 24 tyg. leczenia. OR (95% CI) |
| | Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) | Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych maksymalnego przepływu cewkowego po 12 i 24 tygodniach leczenia. MD (95% CI) |
| | Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA, <i>prostate specific antigen</i>) | Różnica średnich zmian stężenia swoistego antygeny sterczowego po 24 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych MD (95% CI) |
| | Całkowita objętość gruczołu krokowego | Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 24 tyg. terapii względem wartości wyjściowych. MD (95% CI) |

7.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, acute urinary retention)

W analizowanym badaniu klinicznym *Mohanty 2006* nie odnotowano wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych w trakcie 24 tygodni obserwacji.

Tabela 17.
Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu w trakcie 24 tyg. leczenia DUT/TAM vs FIN/TAM (*Mohanty 2006*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|-------|-------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 0 (0) | -* |
| | FIN/TAM | | 50 | 0 (0) | |

*Obliczeń nie wykonano ze względu na brak zdarzeń w obu grupach.

7.4.2. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) w odniesieniu do wartości wyjściowych

Autorzy włączonego do eksperymentu badania *Mohanty 2006* poddali ocenie nasilenie objawów łagodnych objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanych z BPH w skali IPSS w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

Skala IPSS to punktowa skala objawów (IPSS, *International Prostate Symptom Score*) oraz ocena jakości życia (QoL, *Quality of Life*). Pacjent odpowiada na 7 pytań, których odpowiedzi są oceniane w skali od 0 do 5 punktów. Przyjmuje się następującą klasyfikację: 0-7 punktów – łagodne objawy, 8-19 punktów – umiarkowane objawy, 20-35 punktów – ciężkie objawy. Test QoL zawiera jedno pytanie, o jakość życia pacjenta i siedem możliwych odpowiedzi: od „świetnie” do „bardzo źle”. Informacje uzyskane w ten sposób mają bardzo subiektywny charakter.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych oceniające nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS dla obu okresów obserwacji.

Tabela 18.
Średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN /TAM (*Mohanty 2006*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------------|-----------------|------------------|----|--|---------------------------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT /TAM | 12 tyg. | 50 | -6,9 (2,3) | -2,1 (-3,43; -0,77) |
| | FIN/TAM | | 50 | -4,8 (4,2) | |
| | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | -10,4 (2,8) | -4,1 (-5,48; -2,72) |
| | FIN/TAM | | 50 | -6,3 (4,1) | |

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż większą redukcję liczby punktów w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów LUTS zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmujących leczenie DUT/TAM w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie FIN/TAM zarówno dla 12- jak i 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Obliczone na podstawie wyników badania *Mohanty 2006* różnice średnich zmian liczby punktów oceniających nasilenie objawów w skali IPSS po 12 oraz 24 tygodniach leczenia dla porównania DUT/TAM vs FIN/TAM wynoszą odpowiednio: -2,1 (95% CI: -3,43; -0,77) oraz -4,1 (95% CI: -5,48; -2,72). Oba wyniki dla danych okresów obserwacji wykazują istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Oznacza to, że terapia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną łagodzi objawy towarzyszące łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego oceniane przez pacjentów w skali IPSS istotnie lepiej niż porównywana terapia finasterydem z tamsulozyną dla 12- i 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Ponadto, można wnioskować, iż w obu grupach terapeutycznych uzyskano klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych (zgodnie z opinią eksperta medycznego istotna jest zmiana o co najmniej 4 punkty w skali IPSS).

7.4.3. Poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego

W badaniu klinicznym *Mohanty 2006* poddano ocenie częstość wystąpienia u pacjentów poprawy (*improvement*) objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po 24 tygodniach leczenia. Pod uwagę brano poprawę przepływu cewkowego, redukcję liczby punktów w skali oceniającej nasilenie objawów oraz samopoczucie pacjentów. Należy w tym miejscu podkreślić, iż czas do wystąpienia poprawy objawów związanych z BPH dla grupy z ocenianą interwencją był krótszy i wynosił od 10 do 14 dni w porównaniu do grupy kontrolnej, w którym powyższy czas do wystąpienia poprawy zawierał się w przedziale od 24 do 35 dni.

Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia poprawy objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po 24 tyg. leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n* (%) | OR (95% CI) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|---------|-------------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 44 (88) | 2,58 (0,81; 9,04) |
| | FIN/TAM | | 50 | 37 (74) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość wystąpienia poprawy objawów związanych z BPH po 24 tyg. leczenia jest nieznacznie większa w grupie ocenianej interwencji (88%) w porównaniu do grupy komparatora (74%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 2,58 (95% CI: 0,81; 9,04) i nie wykazuje istotności statystycznej.

7.4.4. Funkcje seksualne (*sex health*)

W eksperymencie *Mohanty 2006* poddano ocenie funkcje seksualne mężczyzn przy pomocy kwestionariusza MSHQ (*Male Sexual Health Questionnaire*). Pod uwagę wzięto subiektywne odpowiedzi pacjentów dotyczące zaburzeń seksualnych (przejściowe zaburzenia erekcji, obniżenie libido) oraz zaburzeń ejakulacji (*dry ejaculation*).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans dla zaburzeń seksualnych ocenianych wg kwestionariusza MSHQ po 24 tyg. leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (*Mohanty 2006*)

| Badanie | Składowe kwestionariusza MSHQ | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%)* | OR (95% CI) |
|----------------------------|--|-------------|------------------|----|--------|----------------------|
| <i>Mohanty 2006 (II A)</i> | Zaburzenia funkcji seksualnych ogółem | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 5 (10) | 0,81 (0,18; 3,47) |
| | | FIN/TAM | | 50 | 6 (12) | |
| | Spadek libido lub przejściowe zaburzenia erekcji | DUT/TAM | | 50 | 4 (8) | 1,00 (0,18; 5,71) |
| | | FIN/TAM | | 50 | 4 (8) | |
| | Zaburzenia ejakulacji | DUT/TAM | | 50 | 1 (2) | 0,49 (0,01; 9,77) |
| | | FIN/TAM | | 50 | 2 (4) | |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość wystąpienia zaburzeń seksualnych ogółem, w postaci spadku libido lub przejściowych zaburzeń erekcji oraz zaburzeń ejakulacji zgodnie z oceną kwestionariusza MSHQ po 24 tyg. leczenia była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zaburzeń seksualnych ogółem, spadku libido lub przejściowych zaburzeń erekcji oraz zaburzeń ejakulacji (określone według kwestionariusza MSHQ) wynoszą odpowiednio: 0,81 (95% CI: 0,18; 3,47), 1,0 (95% CI: 0,18; 5,71) oraz 0,49 (95% CI: 0,01; 9,77) i nie wykazują istotności statystycznej.

7.4.5. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

Dodatkowo w próbie klinicznej *Mohanty 2006* analizowanym punktem końcowym z zakresu skuteczności była ocena maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) w okresie obserwacji wynoszącym 12 i 24 tygodnie.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana Q _{max} względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|---|---------------------------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 12 tyg. | 50 | 3,1 (1,8) | 0,4 (-0,74; 1,54) |
| | FIN/TAM | | 50 | 2,7 (3,7) | |
| | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 4,7 (2,7) | 1,8 (0,53; 3,07) |
| | FIN/TAM | | 50 | 2,9 (3,7) | |

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż średnia zmiana maksymalnego przepływu cewkowego dla obu poddanych ocenie okresów obserwacji (12 i 24 tyg.) była większa w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd z tamsulozyną w porównaniu do chorych przyjmujących finasteryd z tamsulozyną.

Obliczone na podstawie danych różnice średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) dla 12 i 24 tygodni obserwacji wynoszą odpowiednio 0,4 (95% CI: -0,74; 1,54) oraz 1,8 (95% CI: 0,53; 3,07). Wyniki wykazują istotność statystyczną jedynie dla 24-tygodniowego okresu obserwacji na korzyść terapii dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną. Oznacza to, że terapia dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną poprawia maksymalny przepływ cewkowy istotnie lepiej niż porównywana terapia finasterylem z tamsulozyną dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących wartości maksymalnego przepływu cewkowego przed rozpoczęciem badania ani też po 24 tyg. terapii, a jedynie zmianę w odniesieniu do wartości wyjściowych. Wobec powyższego nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanych wyników. Zgodnie z opinią eksperta medycznego poprawa przepływu do wartości >10 ml/s świadczy pośrednio o dobrej odpowiedzi na lek. Przepływ o wartości > 12 ml/s uznawany jest za prawidłowy i gdy brak jest innych objawów, nie wymaga interwencji terapeutycznej.

7.4.6. Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA)

Autorzy badania *Mohanty 2006* analizowali także średnie stężenie swoistego antygenu sterczowego po 24 tygodniach leczenia.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Średnie końcowe stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) po 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Wyjściowe średnie stężenie PSA (SD) | Średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej (SD) | Różnica średnich zmian stężenia PSA (SD) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|-------------------------------------|--|--|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 2,0 (1,4) | -0,5 (1,23) | -0,3 (-0,96; 0,36) |
| | FIN/TAM | | 50 | 2,3 (2,2) | -0,2 (2,04) | |

Dane przedstawione powyżej świadczą, iż po 24 tygodniach leczenia obserwujemy większą zmianę (redukcję) stężenia PSA w osoczu w grupie DUT/TAM w porównaniu do grupy otrzymującej FIN/TAM. Obliczona na podstawie danych z badania *Mohanty 2006* różnica średnich zmian stężenia PSA wynosi -0,3 (95% CI: -0,96; 0,36) i nie wykazuje istotności statystycznej.

7.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego

W publikacji *Mohanty 2006* przedstawiono wyniki dotyczące oceny całkowitej objętości gruczołu krokowego w populacji mężczyzn leczonych przez 24 tygodnie dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną lub finasterydem w połączeniu z tamsulozyną.

Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 24 tygodniach terapii, DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Całkowita objętość gruczołu krokowego (ml) w okresie wyjściowym, (SD) | Zmiana objętości po 24 tyg.(SD)* | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | 41,1 (15,1) | -6,0 (13,51) | 2,9 (-3,56; 9,36) |
| | FIN/TAM | | 50 | 45,4 (22,5) | -8,9 (18,97) | |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian w objętości gruczołu krokowego wynosi 2,9 (-3,56; 9,36). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

7.5. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa uwzględnionej w publikacji *Mohanty 2006* poddano analizie jedynie punkty końcowe z zakresu parametrów życiowych (*vital parameters*) oraz rezygnacji pacjentów z badania ogółem. Dodatkowe informacje z zakresu analizy bezpieczeństwa (m.in. dotyczące funkcji wątroby) zostały przedstawione w formie opisowej.

Autorzy eksperymentu *Mohanty 2006* podkreślają, iż leczenie pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego dutasterydem podawanym w jednej tabletkie z tamsulozyną jest terapią dobrze tolerowaną, a częstość występujących zdarzeń niepożądanych jest niska.

7.5.1. Parametry życiowe

W badaniu *Mohanty 2006* oceniano wpływ terapii na parametry życiowe: ciśnienie skurczowe, rozkurczowe oraz puls. Szczegółowe wyniki dotyczące 24 – tygodniowego okresu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Średnie zmiany ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz pulsu względem wartości wyjściowych po 24 tyg. terapii; DUT/TAM vs FIN/TAM (*Mohanty 2006*)

| Parametr życiowy | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana Q _{max} względem wartości wyjściowych, (SD) | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|------------------------------|-------------|------------------|----|---|---------------------------------|
| Ciśnienie skurczowe (mmHg) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | -5,9 (6,6) | -0,1 (-2,85; 2,65) |
| | FIN/TAM | | 50 | -5,8 (7,4) | |
| Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | -3,7 (4,7) | 1,2 (-0,68; 3,08) |
| | FIN/TAM | | 50 | -4,9 (4,9) | |
| Puls (b.p.m) | DUT/TAM | 24 tyg. | 50 | -0,1 (3,3) | 1,3 (-0,013; 2,61) |
| | FIN/TAM | | 50 | -1,4 (3,4) | |

Powyższe obliczenia wskazują, iż po 24 tygodniach terapii nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DUT/TAM vs FIN/TAM) w ocenie takich parametrów życiowych jak: skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi oraz puls.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Mohanty 2006* istotnych statystycznie różnic w ocenie ww. parametrów nie uzyskano również dla 12-tygodniowego okresu leczenia.

7.5.2. Funkcje wątroby

W badaniu klinicznym opisanym w publikacji *Mohanty 2006* nie zarejestrowano zmian w wynikach testów funkcji wątroby w żadnej z porównywanych grup w odniesieniu do wartości wejściowych.

7.5.3. Rezygnacje z badania ogółem

W próbie klinicznej *Mohanty 2006* poddano ocenie częstość wystąpienia rezygnacji z leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%)* | OR (95% CI) |
|----------------------------|----------------|------------------|----|--------|----------------------|
| Mohanty 2006 (II A) | DUT/TAM | 24 tygodnie | 50 | 2 (4) | 0,65 (0,05; 5,99) |
| | FIN/TAM | | 50 | 3 (6) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych: 4% w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną oraz 6% w grupie pacjentów przyjmujących finasteryd w połączeniu z tamsulozyną.

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,65 (95% CI: 0,05; 5,99) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU Z TAMSULOZYNĄ PODAWANĄ W MONOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*CombAT*). W powyższym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną z efektywnością kliniczną monoterapii przy użyciu tamsulozyny oraz dutasterytu u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*). W publikacjach do badania CombAT przedstawiono wyniki dotyczące 2 i 4 lat terapii.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Charakterystyka badania klinicznego (*CombAT*) włączonego do analizy

| Badanie | | <i>CombAT (IIA)</i> |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| Ocena w skali Jadad | | 4 |
| Liczba ośrodków | | 465 |
| Metodyka | rodzaj badania | randomizowane badanie kliniczne wieloośrodkowe |
| | randomizacja | zastosowano, zgodnie z komputerowo wygenerowanymi rozkładami |
| | zaślepienie | podwójne (<i>double-blind</i>) |
| | hipoteza badawcza | badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej terapii skojarzonej TAM 0,4 mg + DUT 0,5 mg w porównaniu do TAM 0,4 mg + PL oraz do DUT+PL |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • ostre zatrzymanie moczu (AUR); • konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH; • pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny; • wystąpienie pierwszej klinicznej progresji; • zmiana nasilenia objawów objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanych z BPH, w skali IPSS; • zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; • zmiana objętości gruczołu krokowego; |

| Badanie | <i>CombAT (IIA)</i> |
|-----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (liczba punktów w odpowiedzi na pytanie 8 w skali IPSS); • bezpieczeństwo. |
| Utrata pacjentów z badania | w grupie DUT/TAM 497 pacjentów zrezygnowało z badania (221 z powodu zdarzeń niepożądanych, 114 z powodu wycofania zgody na badanie, 53 z powodu braku efektywności stosowanej terapii, 53 z powodu rezygnacji z okresu obserwacji <i>follow-up</i> , 29 z powodu naruszenia protokołu, 37 z innych powodów); w grupie TAM/PL 622 pacjentów zrezygnowało z badania (210 z powodu zdarzeń niepożądanych, 148 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 104 z powodu braku skuteczności stosowanych leków, 58 z powodu rezygnacji z okresu obserwacji – <i>follow-up</i> , 34 z powodu naruszenia protokołu oraz 68 z innych powodów). |
| Populacja ITT | nie zachowana w analizie skuteczności klinicznej (poza punktami końcowymi: wystąpienie epizodów AUR oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH po 4 latach leczenia, pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny, wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH); zachowana w analizie bezpieczeństwa. |
| Źródła finansowania | <i>GlaxoSmithKline</i> |
| Publikacje do badania | <i>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*</i> |

*Przedstawiono jedynie publikacje, z których korzystano podczas ekstrakcji wyników niezbędnych do przeprowadzenia analizy.

Włączone do analizy badanie *CombAT* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. Otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Wynika to z faktu, iż autorzy badania *CombAT* nie przedstawili w uwzględnionych publikacjach opisu zastosowanej metody zaślepienia próby. Autorzy zamieścili w publikacjach informacje na temat sposobu przeprowadzenia randomizacji (komputerowo wygenerowany rozkład randomizacyjny), jak również podali liczbę oraz powód rezygnacji pacjentów z badania. Populacja ITT została zachowana w analizie bezpieczeństwa, natomiast reguły ITT nie zastosowano w analizie skuteczności (wyjątkiem są punkty końcowe analizowane po 4 latach leczenia: wystąpienie AUR oraz konieczność przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych związanych z BPH).

Badanie składało się z dwóch faz: okresu wstępnego (*single-blind*) podczas którego pacjenci otrzymywali placebo przez okres 4 tygodni, a następnie w fazie właściwego leczenia (*double-blind*) wszyscy pacjenci zostali losowo przydzieleni do 3 grup terapeutycznych w proporcji 1:1:1 i otrzymywali (1) dutasteryd w dawce 0,5 mg raz dziennie (2) tamsulozynę w dawce 0,4 mg raz dziennie (3) dutasteryd w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg raz dziennie. Wszystkie leki były podawane doustnie. Celem zachowania maskowania próby w grupach, w których leki były podawane w monoterapii pacjentom dodatkowo podawano placebo mające taki sam wygląd jak lek aktywny. Po przyjęciu ostatniej dawki leków pacjenci zostali włączeni do fazy *follow-up* trwającej 16 tygodni. Grupa placebo nie została wprowadzona do badania, ponieważ skuteczność monoterapii w porównaniu z placebo została już potwierdzona w badaniach klinicznych. Ponadto autorzy badania uznali za nieetyczne stosowanie placebo przez okres 4 lat.

Wielkość populacji włączonej do badania określono na 1500 pacjentów w każdej z analizowanych grup, aby potwierdzić wyższość terapii skojarzonej vs obie monoterapie z mocą statystyczną równą

91% dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata oraz z mocą statystyczną 94% dla 4-letniego okresu obserwacji.

W niniejszym rozdziale zostały poddane analizie interwencje: dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu z monoterapią tamsulozyną. Wyniki dotyczące porównania: dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną vs dutasteryd zostały zaprezentowane w Rozdziale 9.

8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *CombAT* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*CombAT*)

| Kryteria | <i>CombAT (II A)</i> |
|-----------------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni powyżej 50 r.ż.; • łagodny rozrost gruczołu krokowego w historii medycznej potwierdzony badaniem lekarskim; • liczba punktów w skali IPSS ≥ 12; • objętość gruczołu krokowego $\geq 30 \text{ cm}^3$ wykazana w badaniu TRUS; • całkowite stężenie PSA $\geq 1,5 \text{ ng/ml}$; • maksymalny przepływ cewkowy $>5 \text{ ml/s}$ i $\leq 15 \text{ ml/s}$; • minimalna objętość moczu zalegającego $\geq 125 \text{ ml}$; • pisemna zgoda na udział w badaniu. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • stężenie swoistego antygenu sterczowego $> 10,0 \text{ ng/ml}$; • nowotwór prostaty w historii medycznej lub potwierdzony klinicznie; • stosowanie inhibitorów 5-o-reduktazy w okresie 6 miesięcy lub 1 roku (w przypadku dutasterytu) przed wizytą screeningową; • stosowanie o-blokerów lub fitoterapii w leczeniu BPH w okresie 2 tygodni poprzedzających wizytę screeningową; • niepowodzenie wcześniejszej terapii tamsulozyną, finasterydem lub dutasterytym, zgodnie z definicją określoną przez badacza; • wcześniejszy zabieg chirurgiczny w obrębie gruczołu krokowego; • wystąpienie incydentów AUR w ciągu 3 miesięcy przez rozpoczęciem badania. |

*PSA – swoisty antygen sterczowy, AUR- ostre zatrzymanie moczu.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *CombAT* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono mężczyzn powyżej 50 r.ż. z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Kryteriami wykluczenia z powyższego eksperymentu były m.in. nowotwór prostaty w historii medycznej pacjenta, wcześniejszy zabieg chirurgiczny na prostatie oraz wystąpienie incydentu ostrego zatrzymania moczu w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 28.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (CombAT)

| Parametr | CombAT (II A) | |
|--|--|--------------|
| | DUT+TAM | TAM+PL |
| Liczebność populacji, N | 1610 | 1611 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 66,0 (7,5) | 66,2 (7,00) |
| Rasa biała, n (%) | 1421 (88) | 1405 (87) |
| Liczba punktów w skali IPSS, średnia (SD) | 16,6 (6,35) | 16,4 (6,10) |
| Liczba punktów w pytaniu 8 skali IPSS, średnia (SD) | 3,6 (1,28) | 3,6 (1,27) |
| Czas od wystąpienia LUTS w latach, średnia (SD) | 5,4 (5,07) | 5,4 (4,76) |
| Objętość gruczołu krokowego, cm ³ | Całkowita objętość, średnia (SD) | 54,7 (23,51) |
| | Całkowita objętość, mediana | 48,9 |
| | Objętość strefy przejściowej, średnia (SD) | 27,7 (20,20) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 4,0 (2,05) | 4,0 (2,08) |
| Maksymalny przepływ cewkowy w ml/s, średnia (SD) | 10,9 (3,62) | 10,7 (3,66) |
| Objętość moczu zalegającego w ml, średnia (SD) | 68,1 (66,01) | 67,7 (65,14) |
| Pacjenci aktywni seksualnie, n (%) | 1176 (73) | 1164 (72) |
| Wcześniejsze leczenie α -blokerami, n (%) | 805 (50) | 819 (51) |
| Wcześniejsze leczenie inhibitorami 5- α -reduktazy, n (%) | 171 (11) | 172 (11) |

Porównywane grupy terapeutyczne były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. Procesowi randomizacji poddano 1610 pacjentów z grupy DUT+TAM oraz 1611 pacjentów z grupy TAM+PL. Średnia wieku mężczyzn uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosiła około 66 lat. Liczba punktów w skali IPSS wynosiła średnio 16,6 punktów w grupie terapii skojarzonej oraz 16,4 w grupie monoterapii. W obu grupach średnia liczba punktów uzyskanych w odpowiedzi na ósme pytanie w skali IPSS (dotyczące jakości życia pacjentów) wyniosła 3,6. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów związanych z dolnymi drogami moczowymi (LUTS) wyniósł 5,4 lat. Połowa pacjentów z obu grup terapeutycznych przyjmowała wcześniej leki z grupy α -blokerów, natomiast 11% w każdej z grup była wcześniej leczona inhibitorami 5- α -reduktazy.

8.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu CombAT pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych: (1) do grupy przyjmującej dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (1610 pacjentów), (2) do grupy otrzymującej tamsulozynę (1611 pacjentów) oraz (3) do grupy przyjmującej dutasteryd w monoterapii (1623 pacjentów).

Po skreeningu do badania zakwalifikowano 8388 pacjentów, spośród, których 5052 włączono do wstępnej fazy badania, podczas której pacjenci otrzymywali placebo przez okres 4 tygodni (*single-blind*). Ostatecznie do leczenia zakwalifikowano 4844 pacjentów z objawowym przerostem gruczołu krokowego (BPH) i przydzielono losowo do grup terapeutycznych z zamiarem osiągnięcia liczby 3150 pacjentów do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków. W badaniu zastosowano randomizację zgodną z komputerowo wygenerowanym rozkładem randomizacyjnym.

Poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dotyczące porównania: dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną vs tamsulozyna podawana w monoterapii.

Należy w tym miejscu wyraźnie zaznaczyć, iż w próbie klinicznej *CombAT* ocenianą interwencją nie był preparat Duodart® zawierający w jednej tabletkie dwie substancje czynne: dutasteryd i tamsulozynę, a terapia skojarzona z udziałem tych leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010* wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterynu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. W związku z powyższym, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na wnioskowanie dotyczące ocenianego preparatu Duodart®.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowaną w badaniu włączonym do analizy.

Tabela 29.
Charakterystyka interwencji (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Sposób podawania leku | Czas interwencji |
|----------------------|----------------|--|-----------------------|------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 0,5 mg dutasterynu + 0,4 mg tamsulozyny raz dziennie | doustnie | 4 lata |
| | TAM+PL | 0,4 mg tamsulozyny raz dziennie + placebo raz dziennie | | |

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup: 1) przyjmującej dutasteryd (0,5 mg) w skojarzeniu z tamsulozyną (0,4 mg) raz na dobę; 2) przyjmującej tamsulozynę (0,4 mg) i placebo raz na dobę. Leki były podawane w formie doustnej.

Leczenie trwało 4 lata. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej stosowanych interwencji oceniano po 2 i 4 latach trwania eksperymentu.

8.4. Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym analizy skuteczności dla 2-letniego okresu obserwacji była średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS mierzącej nasilenie objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego w porównaniu z wartością wyjściową oraz wpływ schorzenia na jakość życia pacjenta. Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: średnia zmiana w maksymalnym przepływie cewkowym w porównaniu z wartością wyjściową (Q_{max}) oraz całkowita zmiana objętości gruczołu krokowego liczona od wartości wyjściowej.

W analizie skuteczności przeprowadzonej po 4 latach trwania eksperymentu głównym punktem końcowym było wystąpienie epizodów ostrego zatrzymania moczu lub przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego z powodu BPH oraz wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH. Dodatkowo wszystkie punkty końcowe uwzględnione po 2 latach leczenia zostały włączone do analizy skuteczności po 4 latach.

W niniejszym raporcie skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- ostre zatrzymanie moczu (AUR);
- zabiegi chirurgiczne związane z BPH;
- pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH;
- wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH;
- zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS;
- maksymalny przepływ cewkowy (Qmax);
- objętość gruczołu krokowego;
- jakość życia (*BPH related health status*).

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (COMBAT)

| Badanie | Punkt końcowy | Definicja i sposób przedstawienia wyników |
|----------------------|---|--|
| COMBAT (II A) | Ostre zatrzymanie moczu (AUR) | Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu w trakcie 4 lat terapii; dla tego punktu końcowego obliczone zostały parametry EBM: OR, RR, NNT (95% CI) |
| | Zabiegi chirurgiczne związane z BPH | Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu z powodu BPH w trakcie 4 lat terapii; dla tego punktu końcowego obliczone zostały parametry EBM: OR, RR, NNT (95% CI) |
| | Pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH | Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH w trakcie 4 lat terapii, dla tego punktu końcowego obliczone zostały parametry EBM: OR, RR, NNT (95% CI) |
| | Wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH (ogółem oraz poszczególnych składowych) | Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła pierwsza kliniczna progresja w trakcie 4 lat terapii, dla tego punktu końcowego obliczone zostały parametry EBM: OR, RR, NNT (95% CI) |
| | Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS | Różnica średnich zmian liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii MD (95% CI); Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$; dla tego punktu końcowego obliczone zostały parametry EBM: OR, RB, NNT (95% CI) |
| | Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) | Różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego względem wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii; MD (95% CI) |

| Badanie | Punkt końcowy | Definicja i sposób przedstawienia wyników |
|---------|---|--|
| | Objętość gruczołu krokowego | Różnica średnich procentowych zmian objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii; MD (95% CI) |
| | Jakość życia (BPH related health status) | Różnica średnich zmian liczby punktów w skali IPSS (pyt.8) w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii; MD (95% CI) |

8.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, acute urinary retention)

Autorzy badania klinicznego *CombAT* jako główny punkt końcowy poddali ocenie częstość wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu (AUR) podczas 4-letniego okresu leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy.

Tabela 31.
Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu po 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 36 (2,2) | 0,32 (0,21; 0,47) |
| | TAM+PL | | 1611 | 109 (6,8) | |

Po 4 latach leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR) są znacząco wyższe w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę (6,8%) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (2,2%). Obliczony przez autorów raportu iloraz szans wynosi 0,32 (95% CI: 0,21; 0,47). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie DUT+TAM stanowi 32% tej szansy w grupie TAM+PL. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść dutasterynu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną.

Poniżej przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 32.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|---------------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,33 (0,23; 0,48) |
| NNT (95% CI) | 23 (17; 32) |

Obliczona wartość ryzyka względnego wynosi 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48). Oznacza to, że po 4 latach leczenia w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu stanowi

33% tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów przyjmujących monoterapię tamsulozyną. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść DUT+TAM.

Parametr NNT wynosi 23 (95% CI: 17; 32). A zatem, lecząc 23 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast tamsulozyną w monoterapii przez okres 4 lat, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego epizodu ostrego zatrzymania moczu.

8.4.2. Zabiegi chirurgiczne związane z BPH

Jednym z analizowanych punktów końcowych w badaniu *CombAT* jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego związanego z BPH w okresie 4 lat trwania leczenia. Liczby, odsetki oraz obliczony przez autorów raportu iloraz szans dotyczący tego punktu końcowego znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH w okresie 4 lat leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|--------------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| <i>CombAT II A</i> | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 38 (2,4) | 0,28 (0,19; 0,42) |
| | TAM+PL | | 1611 | 126 (7,8) | |

Na podstawie danych znajdujących się w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH jest istotnie wyższy w grupie pacjentów traktowanych tamsulozyną w monoterapii (7,8%) niż dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną (2,4%).

Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,28 (95%CI: 0,19; 0,42), uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Zatem szansa wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną stanowi 28% tej szansy w grupie pacjentów traktowanych monoterapią przy użyciu tamsulozyny.

Dla powyższego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR), oraz NNT (*number needed to treat*).

Tabela 34.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych z powodu BPH (*CombAT*)

| Parametr | DUT/TAM vs TAM/PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,30 (0,21; 0,43) |
| NNT (95% CI) | 19 (15; 26) |

Obliczone ryzyko względne konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wynosi 0,30 (95% CI: 0,21; 0,43). Oznacza to, że po 4 latach leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia

oceniającego punktu końcowego w grupie leczonej dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi 30% tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM. Wartość parametru NNT dla ocenianego punktu końcowego wynosi 19 (95% CI: 15; 26), co oznacza, że lecząc 19 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samą tamsulozyną przez okres 4 lat uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zabiegu chirurgicznego związanego z BPH.

8.4.3. Pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH

W 4-letnim okresie obserwacji analizowano wystąpienie pierwszego epizodu AUR lub zabiegu chirurgicznego u leczonych pacjentów. Wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiło pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|--------------------|-------------|------------------|------|------------|-------------------|
| <i>CombAT II A</i> | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 67 (4,2) | 0,32 (0,24; 0,43) |
| | TAM+PL | | 1611 | 191 (11,8) | |

Obliczony iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,32 (95% CI: 0,24; 0,43) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że szansa wystąpienia pierwszego ostrego zatrzymania moczu lub zabiegu chirurgicznego z powodu BPH w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi 32% analogicznej szansy w grupie leczonych tamsulozyną w monoterapii.

Dla ww. punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: RR oraz NNT.

Tabela 36.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH (*CombAT*)

| Parametr | DUT/TAM vs DUT/PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,35 (0,27; 0,46) |
| NNT (95% CI) | 13 (11; 18) |

Obliczone ryzyko względne wystąpienia pierwszego epizodu AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH wynosi 0,35 (95% CI: 0,27; 0,46). Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM. Oznacza to, że po 4 latach leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi 35% tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii.

Wartość parametru NNT dla ocenianego punktu końcowego wynosi 13 (95% CI: 11; 18), co oznacza, że lecząc 13 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samą tamsulozyną przez okres 4 lat można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego epizodu pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego.

Autorzy badania podają ponadto, iż czas do pojawienia się pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH był znacząco dłuższy w przypadku pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii tamsulozyną.

8.4.4. Wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH

W badaniu *CombAT* oceniano złożony punkt końcowy: kliniczna progresja BPH oceniana w oparciu o: zwiększenie liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 podczas dwóch następujących po sobie wizyt; wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy; niewydolności nerek.

Tabela 37.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła pierwsza kliniczna progresja BPH ogółem w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|--------------------|----------------|------------------|------|------------|----------------------|
| CombAT II A | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 203 (12,6) | 0,53 (0,43; 0,64) |
| | TAM+PL | | 1611 | 347 (21,5) | |

Obliczony dla analizowanego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64), a zatem uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM. Szansa wystąpienia progresji choroby w grupie DUT+TAM wynosi 53% tej szansy w grupie TAM+PL.

Dla powyższego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT (*number need to treat*).

Tabela 38.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia pierwszej klinicznej progresji BPH (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|---------------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,59 (0,50; 0,69) |
| NNT (95% CI) | 12 (9; 16) |

Obliczone ryzyko względne pierwszej klinicznej progresji BPH wynosi 0,59 (95% CI: 0,50; 0,69). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi 59% tego ryzyka w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM.

Wartość parametru NNT dla ocenianego punktu końcowego wynosi 12 (95% CI: 9; 16), co oznacza, że lecząc 12 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samą tamsulozyną przez okres 4 lat uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego epizodu pierwszej klinicznej progresji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych składowych pierwszej klinicznej progresję BPH.

Tabela 39.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost IPSS o ≥ 4 pkt w trakcie dwóch następujących po sobie wizyt lub wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy, niewydolności nerek w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (COMBAT)

| Składowa progresji | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---|-------------|------------------|------|------------|-----------------------------------|
| Wzrost IPSS. o ≥ 4 | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 139 (8,6) | 0,57 (0,45; 0,72) |
| | TAM+PL | | 1611 | 229 (14,2) | |
| AUR związane z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 26 (1,6) | 0,31 (0,19; 0,48) |
| | TAM+PL | | 1611 | 82 (5,1) | |
| Nietrzymanie moczu związane z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 49 (3,0) | 0,75 (0,50; 1,1) |
| | TAM+PL | | 1611 | 65 (4,0) | |
| Nawracające infekcje lub urosepsa, związane z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 3 (0,2) | 0,61 [^] (0,15; 2,43) |
| | TAM+PL | | 1611 | 5 (0,31) | |
| Niewydolność nerek związana z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 1 (0,06) | 0,14 (0,00; 1,11) |
| | TAM+PL | | 1611 | 7 (0,43) | |

[^]Obliczono metodą Peto.

Wynik istotny statystycznie uzyskano dla składowych progresji: wzrost liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 podczas dwóch następujących po sobie wizyt oraz ostre zatrzymanie moczu związane z BPH. Obliczony iloraz szans dla wzrostu liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 wynosi 0,57 (95% CI: 0,45; 0,72). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanej składowej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) stanowi 57% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (TAM+PL).

Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego, zgodnie z którą każda zmiana liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 ma znaczenie kliniczne można ponadto wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku.

Obliczony iloraz szans dla AUR związanego z BPH wynosi 0,31 (95% CI: 0,19; 0,48). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanej składowej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) stanowi 31% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (TAM+PL).

Ze względu na istotność statystyczną otrzymanych wyników, autorzy raportu policzyli również parametry EBM: RR oraz NNT.

Tabela 40.
Parametry EBM dotyczących wystąpienia zwiększenia liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 punkty podczas 2 następujących po sobie wizyt oraz epizodów AUR związanych z BPH (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|---|-------------------|
| Wzrost liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 | |
| RR (95% CI) | 0,61 (0,50; 0,74) |
| NNT (95% CI) | 18 (13; 30) |
| AUR związane z BPH | |
| RR (95% CI) | 0,32 (0,21; 0,49) |
| NNT (95% CI) | 29 (21; 44) |

Zgodnie z uzyskanymi wynikami prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 oraz wystąpienia epizodów AUR związanych z BPH w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną stanowi odpowiednio 61% i 32% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych monoterapią tamsulozyną.

Wartość parametru NNT wynosi 18 (95% CI: 13; 30) co oznacza, iż lecząc 18 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samą tamsulozyną przez okres 4 lat uniknie się jednego przypadku wzrostu liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 punkty podczas 2 kolejnych wizyt. Dla składowej: AUR związane z BPH wartość parametru NNT wynosi 29 (95% CI: 21; 44), co oznacza, iż lecząc 29 pacjentów leczeniem skojarzonym (DUT+TAM) zamiast monoterapią tamsulozyną przez okres 4 lat można uniknąć jednego epizodu AUR związanego z BPH.

8.4.5. Zmiana nasilenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), związanych z BPH, w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*) w odniesieniu do wartości wyjściowych

Autorzy badania *CombAT* analizowali średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS oceniające nasilenie objawów LUTS po 2 i 4 latach leczenia.

Skala IPSS (*International Prostate Symptom Score*) jest opracowaną przez *Komitet Miar Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego* międzynarodową skalą punktową objawów towarzyszących chorobom prostaty. Pacjent wypełnia specjalną ankietę odpowiadając na 7 pytań: jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał oddawać mocz, odczuwał niecałkowite opróżnienie pęcherza, zaobserwował słaby lub przerywany strumień moczu, był zmuszony do natychmiastowego oddania moczu, wstawania w celu oddania moczu w nocy lub intensywnego parcia na mocz. Skala odpowiedzi mieści się od 0 do 5 punktów na każde pytanie, tak więc maksymalny łączny wynik może wynosić 35 punktów przy bardzo dużym nasileniu objawów. Przyjmuje się następującą interpretację wyników: 0-7 punktów mają pacjenci z objawami

łagodnego powiększenia gruczołu krokowego; 8-19 punktów oznacza umiarkowane objawy; 20-35 oznacza objawy o znacznym nasileniu.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczone przez autorów opracowania wyniki dotyczące różnicy średnich zmian liczby punktów w skali IPSS pomiędzy grupami pacjentów poddanych terapii z użyciem dutasterynu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną lub tamsulozyną podawaną w monoterapii.

Tabela 41.
Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N* | Średnia liczba punktów w skali IPSS na początku badania (SD) | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|--|---|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1575 | 16,6 (6,35) | -6,2 (5,95) | -1,9 (-2,32; -1,48) |
| | TAM+PL | | 1582 | 16,4 (6,10) | -4,3 (5,97) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1575 | 16,6 (6,35) | -6,3 (6,35) | -2,5 (-2,94; -2,06) |
| | TAM+PL | | 1582 | 16,4 (6,10) | -3,8 (6,36) | |

*Analiza LOCF.^Obliczono na podstawie dostępnych danych- w materiałach źródłowych przedstawiono jako SE.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS była wyższa w grupie traktowanej DUT+TAM zarówno po 2, jak i po 4 latach obserwacji. Obliczone różnice średnich zmian w liczbie punktów oceniających nasilenie objawów w skali IPSS po 2 i 4 latach leczenia wynoszą odpowiednio -1,9 (95% CI: -2,32; -1,48) oraz -2,5 (95% CI: -2,94; -2,06). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego, zgodnie z którą każda zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 4 punkty jest istotna klinicznie można wnioskować, że w obu grupach terapeutycznych uzyskano klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów po 2 latach, natomiast po 4 latach terapii redukcja ta była istotna klinicznie jedynie w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Dodatkowo zdecydowano o uwzględnieniu zmniejszenia nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ (co biorąc pod uwagę wartości wyjściowe stanowi redukcję o co najmniej 4 punkty). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: $\geq 25\%$ po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------|-------------|------------------|------|-----------|-------------------|
| CombAT | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 1079 (67) | 1,66 (1,44; 1,92) |
| | TAM+PL | | 1611 | 886 (55) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 1079 (67) | 1,87 (1,62; 2,17) |
| | TAM+PL | | 1611 | 838 (52) | |

Uzyskany iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wykazuje istotność statystyczną na korzyść terapii skojarzonej (DUT+TAM). Oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji nasilenia objawów LUTS wyrażonych w skali IPSS o co najmniej 25% jest: po 2 latach terapii 1,66 razy większa natomiast po 4 latach 1,87 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną.

Dla powyższego punktu końcowego obliczono parametry EBM: RB oraz NNT.

Tabela 43.
Parametry EBM dotyczące redukcji objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|---------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RB (95% CI) | 1,22 (1,15; 1,29) |
| NNT (95% CI) | 9 (7; 12) |
| 4 lata | |
| RB (95% CI) | 1,29 (1,22; 1,37) |
| NNT (95% CI) | 7 (6; 9) |

Uzyskane wyniki oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 25% w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną DUT+TAM po 2 latach jest 1,22 razy większe, a po 4 latach 1,29 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych monoterapią tamsulozyną. Obliczone parametry NNT wskazują, iż lecząc 9 i 7 pacjentów dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samą tamsulozyną odpowiednio przez okres 2 i 4 lat uzyska się wystąpienie jednego epizodu redukcji liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 25%. Stosunkowo wąski przedział ufności dla 4-letniego okresu obserwacji pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

8.4.5.1. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*) w fazie napełniania (*storage*) i opróżniania (*voiding*) pęcherza w odniesieniu do wartości wyjściowych

Autorzy badania *CombAT* przeprowadzili analizę *post-hoc* wyników dotyczących zmiany nasilenia objawów LUTS w skali IPSS osobno dla fazy napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii w fazie napełniania i opróżniania pęcherza moczowego; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Faza | Interwencja | Okres obserwacji | N* | Średnia liczba punktów w skali IPSS na początku badania (SD)^ | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|--|-------------|------------------|------|---|---|---------------------------------|
| Faza napełniania pęcherza (<i>storage</i>) | DUT+TAM | 2 lata | 1559 | 7,3 (3,16) | -2,2 (2,76) | -0,6 (-0,79; -0,41) |
| | TAM+PL | | 1570 | 7,2 (2,77) | -1,6 (2,77) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1559 | 7,3 (3,0) | -2,3 | **p<0,001 |
| | TAM+PL | | 1570 | 7,2 (2,9) | -1,4 | |
| Faza opróżniania pęcherza (<i>voiding</i>) | DUT+TAM | 2 lata | 1559 | 9,3 (4,34) | -4,0 (3,95) | -1,3 (-1,58; -1,02) |
| | TAM+PL | | 1570 | 9,2 (4,36) | -2,7 (3,96) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1559 | 9,3 (4,4) | -4,0 | **p<0,001 |
| | TAM+PL | | 1570 | 9,2 (4,2) | -2,4 | |

*Analiza LOCF. Ze względu na brak danych przyjęto, iż liczba pacjentów, u których analizowano dany punkt końcowy jest taka sama dla 2 i 4 lat..^Obliczono na podstawie dostępnych danych,- w materiałach źródłowych przedstawiono jako SE. **Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń.W tabeli przedstawiono informacje z publikacji *Montorsi 2011*.

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można wnioskować, iż terapia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną łagodzi objawy LUTS oceniane przez pacjentów w skali IPSS zarówno w fazie napełniania jak i opróżniania pęcherza istotnie lepiej niż porównywana monoterapia tamsulozyną dla 2-letniego okresu leczenia.

Sposób przedstawienia danych dla 4-letniego okresu obserwacji uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Montorsi 2011* terapia skojarzona dutasterydem i tamsulozyną w porównaniu z monoterapią tamsulozyną istotnie silniej redukuje nasilenie objawów LUTS związanych z BPH, wyrażonych w skali IPSS, zarówno dla fazy napełniania jak i opróżniania pęcherza po 4 latach leczenia.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta, zgodnie z którą każda zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 4 punkty jest istotna klinicznie można wnioskować, iż klinicznie istotną redukcję

nasilenia objawów LUTS uzyskano dla fazy napełniania pęcherza w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, zarówno dla 2 jak i 4-letniego okresu leczenia.

8.4.6. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

Jednym z analizowanych punktów końcowych badania klinicznego *CombAT* był maksymalny przepływ cewkowy (Qmax). Wyniki dla powyższego punktu końcowego zostały przedstawione dla 2-letniego oraz 4-letniego okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia wartość Qmax w m/s na początku badania (SD) | Średnia zmiana Qmax względem wartości wyjściowych, (SD)* | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|---|--|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1492 | 10,9 (3,62) | 2,4 (4,64) | 1,50 (1,17; 1,83) |
| | TAM+PL | | 1519 | 10,7 (3,66) | 0,9 (4,68) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1495 | 10,9 (3,62) | 2,4 (5,03) | 1,70 (1,34; 2,06) |
| | TAM+PL | | 1523 | 10,7 (3,66) | 0,7 (5,07) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych - w materiałach źródłowych wynik przedstawiono w postaci: średnia zmiana ± SE

Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w maksymalnym przepływie cewkowym była większa w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących samą tamsulozynę zarówno w 2- jak i 4-letnim okresie obserwacji. Wyniki istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej uzyskano dla obu okresów obserwacji.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego w przypadku analizowanego punktu końcowego o istotności klinicznej można wnioskować jedynie na podstawie wartości maksymalnego przepływu cewkowego po zakończeniu terapii. Przepływ o wartości > 12 ml/s uznawany jest za prawidłowy i gdy brak jest innych objawów, nie wymaga interwencji terapeutycznej. Zatem biorąc pod uwagę wartości wyjściowe oraz kierunek i wartość zmian w przepływie w trakcie terapii można wnioskować, iż po zakończeniu leczenia prawidłową wartość przepływu cewkowego uzyskano w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną

8.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego

W badaniu *CombAT* przedstawiono średnią procentową zmianę objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów leczonych dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną oraz samą tamsulozyną po 2 i 4 latach leczenia.

Objętość gruczołu krokowego była mierzona podczas badania TRUS (*transrectal ultrasound*) w czasie wizyty wstępnej, a następnie podczas wizyt kontrolnych po 12, 24, 36 oraz 48 miesiącach.

Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Różnica średnich procentowych zmian objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych*, SD | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|---|---------------------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1427 | -26,9 (23,42) | -26,90 (-28,95; -24,85) |
| | TAM+PL | | 1465 | 0,0 (32,16) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1430 | -27,3 (24,96) | -31,90 (-34,16; -29,64) |
| | TAM+PL | | 1468 | 4,6 (36,02) | |

*W materiałach źródłowych oceniane wartości przedstawiono, jako procentowe zmiany względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów.

Średnie procentowe zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych były większe w grupie DUT+TAM niż TAM+PL zarówno po 2, jak i po 4 latach obserwacji.

Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego obliczona przez autorów opracowania wynosi -26,90 (95% CI: -28,95; -24,84) dla okresu leczenia równego 2 lata. Po 4 latach leczenia różnica średnich objętości gruczołu krokowego wyniosła -31,90 (95% CI: -34,16; -29,64). Oba wyniki są istotne statystycznie na korzyść dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Oznacza to, że stosowanie dutasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną zmniejsza objętość gruczołu krokowego istotnie lepiej w porównaniu do tamsulozyny stosowanej w monoterapii. Niemniej jednak zgodnie z opinią eksperta medycznego nie można wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku dla analizowanego punktu końcowego. Sama bowiem redukcja objętości gruczołu krokowego nie świadczy o skuteczności terapii, bez skorelowania wyniku ze zmianą nasilenia objawów LUTS związanych z BPH nie można dokonać prawidłowej interpretacji.

8.4.1. Jakość życia (*BPH related health status*)

W badaniu *CombAT* analizowano jakość życia oceniając liczbę punktów uzyskaną po odpowiedzi pacjentów na pytanie ósme pochodzące z kwestionariusza IPSS: „Jakby Pan się czuł, gdyby miał

Pan spędzić resztę życia z takimi dolegliwościami ze strony pęcherza moczowego jak obecnie?”. Odpowiedzi oceniane są w skali od 0 (doskonale) do 6 (bardzo źle).

Szczegółowe informacje na temat zmiany liczby punktów w odpowiedzi na powyższe pytanie w odniesieniu do wartości wyjściowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 47.
Różnica średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych oceniająca jakość życia pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (pytanie 8) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS (pyt. 8) względem wartości wyjściowych, (SD)* | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|--|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1575 | -1,4 (1,19) | -0,30 (-0,38;-0,22) |
| | TAM+PL | | 1583 | -1,1 (1,19) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1575 | -1,5 (1,19) | -0,40 (-0,48;-0,32) |
| | TAM+PL | | 1583 | -1,1 (1,19) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych – w materiałach źródłowych wynik przedstawiono jako średnia zmiana ± SE.

Zgodnie z danymi zawartymi z powyższej tabeli można stwierdzić, że pacjenci z grupy DUT+TAM istotnie lepiej oceniają jakość życia niż pacjenci z grupy TAM+PL. Obliczone przez autorów raportu różnice średnich zmian dla ww. punktu końcowego dla dwóch i czterech lat leczenia wynoszą odpowiednio -0,3 (95% CI: -0,38; -0,22) i -0,4 (95%CI: -0,48; -0,32). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść dutasterylu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną, co oznacza, iż terapia skojarzona istotnie lepiej w porównaniu do monoterapii tamsulozyną wpływa na poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IPSS (pytanie 8).

8.5. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *CombAT* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością wyższą niż 1% w którejkolwiek z grup oraz wystąpienie raka prostaty. Wyniki dotyczące powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a zatem analiza ITT została zachowana. Okres obserwacji wynosi 2 i 4 lata.

8.5.1. Zgony

Autorzy badania *CombAT* analizowali częstość występowania zgonów w trakcie 4 lat leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę oraz odsetki pacjentów u których wystąpił oceniany punkt końcowy.

Tabela 48.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%)* | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|--------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 40 (2) | 0,87 (0,55; 1,36) |
| | TAM+PL | | 1611 | 46 (3) | |

* Dane zaczerpnięte z protokołu do badania *CombAT*.

Na podstawie danych przedstawionych powyżej można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon jest podobny w obu analizowanych grupach (DUT+TAM vs TAM+PL). Obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wynosi 0,87 (95% CI: 0,55; 1,36) i nie wykazuje istotności statystycznej.

Autorzy badania *CombAT* zaznaczyli, że zgony, które wystąpiły w trakcie leczenia w obu grupach terapeutycznych zostały uznane za niezwiązane z przyjmowanymi lekami.

8.5.2. Rezygnacje z badania ogółem

W badaniu *CombAT* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem w poszczególnych grupach terapeutycznych po okresie 2 i 4 lat leczenia.

Szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 343 (21) | 0,95 (0,80; 1,13) |
| | TAM+PL | | 1611 | 357 (22) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 497 (31) | 0,71 (0,61; 0,82) |
| | TAM+PL | | 1611 | 622 (39) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był porównywalny w obu analizowanych grupach terapeutycznych dla 2-letniego okresu obserwacji. 21% pacjentów z grupy DUT+TAM oraz 22% z grupy TAM+PL zrezygnowało z badania. Obliczony iloraz szans wynosi 0,95 (95% CI: 0,80; 1,13). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

Po 4 latach leczenia odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania wynosi 31% w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną oraz 39% w grupie pacjentów leczonych monoterapią tamsulozyną. Obliczony przez autorów raportu iloraz szans wynosi 0,71 (95%CI: 0,61; 0,82), a uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że po 4 latach leczenia szansa wystąpienia rezygnacji z badania ogółem w grupie pacjentów DUT+TAM stanowi 71% tej szansy w grupie TAM+PL.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono parametry: RR oraz NNT.

Tabela 50.
Parametry RR oraz NNT dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania ogółem , okres obserwacji 4 lata (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,80 (0,73; 0,88) |
| NNT (95% CI) | 13 (10; 23) |

Wartość parametru RR dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,80 (95% CI: 0,73; 0,88) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania ogółem wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) stanowi 71% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii.

Obliczony parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 10; 23), co oznacza, że lecząc 13 pacjentów dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast tamsulozyną w monoterapii przez okres 4 lat, uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej rezygnacji z badania ogółem.

8.5.3. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Autorzy próby klinicznej *CombAT* przedstawili także ocenę rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla okresów obserwacji: 2 i 4 lata.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po 2 i 4 latach badania.

Tabela 51.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM/PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|-----------|-------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 154 (9,6) | 1,15 (0,90; 1,47) |
| | TAM+PL | | 1611 | 136 (8,4) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 211 (13) | 1,01 (0,82; 1,24) |
| | TAM+PL | | 1611 | 210 (13) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych jest porównywalna w obu analizowanych grupach terapeutycznych. W grupie pacjentów leczonych dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną wynosi: 9,6%, natomiast w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii: 8,4% po 2 latach leczenia. W 4-letnim okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 13% w obu grupach terapeutycznych. Obliczony przez autorów opracowania iloraz szans wynosi 1,15 (95% CI: 0,90; 1,47) dla okresu obserwacji równego 2 lata oraz 1,01 (95% CI: 0,82; 1,24) dla okresu leczenia wynoszącego 4 lata. Uzyskane wyniki nie wykazują istotności statystycznej.

8.5.4. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W badaniu CombAT analizowano częstość występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT/TAM vs TAM/PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|--------|-------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 81 (5) | 1,73 (1,18; 2,54) |
| | TAM+PL | | 1611 | 48 (3) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 97 (6) | 1,55 (1,11; 2,18) |
| | TAM+PL | | 1611 | 64 (4) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jest istotnie wyższy w grupie DUT/TAM (5%) niż w grupie TAM/PL (3%) po okresie 2 lat leczenia. Obliczony przez autorów dokumentu iloraz szans wynosi 1,73 (95% CI: 1,18; 2,54). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia

rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie DUT/TAM jest ponad 1,7 razy większa od analogicznej szansy w grupie TAM/PL.

W 4-letnim okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniósł 6% w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną oraz 4% w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii. Iloraz szans wystąpienia ww. punktu końcowego wynosi 1,55 (95% CI: 1,11; 2,18). Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów otrzymujących terapię DUT/TAM jest 1,55 razy większa od tej szansy w grupie TAM/PL.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry RR oraz NNH obliczone dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 53.
Parametry RR oraz NNH dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (COMBAT)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|---------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RR (95% CI) | 1,69 (1,19; 2,39) |
| NNH (95% CI) | 49 (30; 142) |
| 4 lata | |
| RR (95% CI) | 1,52 (1,12; 2,06) |
| NNH (95% CI) | 49 (28; 181) |

Wartość parametru RR odpowiednio dla 2 i 4 lat terapii wynosi: 1,69 (95% CI: 1,19; 2,39) oraz 1,52 (95% CI: 1,12; 2,06). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 2 latach terapii jest 1,69 a po 4 latach 1,52 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii.

Parametr NNH obliczony dla rezygnacji pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi odpowiednio 51 (95% CI: 30;155) oraz 49 (95%CI: 28;181) dla 2 i 4 lat leczenia. Oznacza to, że lecząc 51 oraz 49 pacjentów dutasterylem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres odpowiednio 2 i 4 lat zamiast tamsulozyną w monoterapii należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Należy podkreślić, że wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

8.5.5. Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia

W badaniu klinicznym *CombAT* analizowano częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego.

Tabela 54.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 36 (2,2) | 0,67 (0,43; 1,05) |
| | TAM+PL | | 1611 | 53 (3,3) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 53 (3) | 0,49 (0,34; 0,70) |
| | TAM+PL | | 1611 | 104 (6) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość rezygnacji z powodu braku skuteczności leczenia występowała po okresie 2 lat terapii była porównywalna w obu analizowanych grupach i wyniosła odpowiednio 2,2% w grupie DUT+TAM oraz 3,3% w grupie TAM+PL. Obliczony iloraz szans wynosi 0,67 (95%CI: 0,43; 1,05). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Po 4 latach leczenia częstość rezygnacji z powodu nieskuteczności stosowanej terapii jest istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących tamsulozynę (6%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (3%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,49 (95%CI: 0,34; 0,70) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że szansa wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie DUT+TAM wynosi 49% tej szansy w grupie TAM+PL.

Jedynie dla 4-letniego okresu obserwacji wykazano istotność statystyczną, zatem obliczono dodatkowe parametry EBM: RR i NNT.

Tabela 55.
Parametry RR oraz NNT dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; 4-letni okres obserwacji (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,51 (0,37; 0,70) |
| NNT (95% CI) | 32 (22; 59) |

Wartość parametru RR dla 4 lat terapii wynosi: 0,51 (95% CI: 0,37; 0,70). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności terapii w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 4 latach leczenia stanowi 51% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych samą tamsulozyną.

Parametr NNT wynosi 32 (95% CI: 22; 59), co oznacza, że lecząc 32 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast tamsulozyną w monoterapii przez okres 4 lat uda się uniknąć 1 dodatkowej rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

8.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CombAT* zamieścili dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których zarejestrowano ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 lata.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 56.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 193*(12) | 0,91 (0,74; 1,13) |
| | TAM+PL | | 1611 | 209*(13) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 303**(19) | 0,84 (0,71; 1,00) |
| | TAM+PL | | 1611 | 348**(22) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane zaczerpnięte z protokołu badania *CombAT* (www.clinicaltrials.gov)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, że liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane są podobne w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną oraz w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii po 2 latach leczenia. Po 4 latach leczenia odnotowano większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie TAM+PL (22%) w porównaniu do grupy DUT+TAM (19%). Obliczone przez autorów raportu ilorazy szans wynoszą odpowiednio 0,91 (95% CI: 0,74; 1,13) dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata oraz 0,84 (95% CI: 0,71; 1,00) dla 4-letniego okresu obserwacji. Uzyskany wynik dla wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 2 latach leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej. Iloraz szans obliczony dla 4-letniego okresu obserwacji znajduje się na granicy istotności statystycznej. Dla tego punktu końcowego obliczono parametr NNT oraz RR.

Tabela 57.
Parametr RR oraz NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; 4-letni okres obserwacji (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,87 (0,76; 1,0) |
| NNT (95% CI) | 36 (18; 13228) |

Wartość parametru RR dla 4 lat terapii wynosi: 0,87 (95% CI: 0,76; 1,0) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 4 latach leczenia stanowi 87% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych samą tamsulozyną. Wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Parametr NNT wynosi 36 (95% CI: 18; 13228), co oznacza, że lecząc 36 pacjentów dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast tamsulozyną w monoterapii przez okres 4 lat uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Należy podkreślić, że wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

8.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu klinicznym *CombAT* autorzy zamieścili także informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w 2- i 4-letnim okresie obserwacji.

Szczegółowe informacje na ten temat zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|------------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 1047*(65) | 1,09 (0,94;1,26) |
| | TAM+PL | | 1611 | 1015*(63) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 1182**(73) | 1,05 (0,90; 1,23) |
| | TAM+PL | | 1611 | 1167**(72) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane zaczerpnięte z protokołu badania *CombAT* z rejestru badań klinicznych GSK.

Obliczone wartości parametru OR wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi dla obu okresów obserwacji (2 i 4 lata).

8.5.8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu klinicznym *CombAT* analizowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe informacje na temat liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Liczy, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|----------|----------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 386 (24) | 1,65 (1,38; 1,98) |
| | TAM+PL | | 1611 | 258 (16) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 451 (28) | 1,66 (1,40; 1,97) |
| | TAM+PL | | 1611 | 306 (19) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z powyższej tabeli wynika, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem są wyższe w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną (24%) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących tamsulozynę (16%) dla 2-letniego okresu obserwacji. Obliczony iloraz szans wynosi 1,65 (95% CI: 1,38; 1,98). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w grupie DUT+TAM jest 1,65 razy większa od analogicznej szansy w grupie TAM+PL.

Po 4 latach leczenia odsetki pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane leczeniem są również wyższe w grupie DUT+TAM (28%) w porównaniu z grupą TAM+PL (19%). Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 1,66 (95% CI: 1,40; 1,97). Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną w 4-letnim okresie obserwacji jest 1,66 razy większa od tej szansy w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii.

Poniżej przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametry RR oraz NNH.

Tabela 60.
Parametry RR oraz NNH dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|---------------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RR (95% CI) | 1,50 (1,30; 1,73) |
| NNH (95% CI) | 13 (10; 20) |
| 4 lata | |
| RR (95% CI) | 1,47 (1,30; 1,68) |
| NNH (95% CI) | 12 (9; 17) |

Obliczone ryzyko względne odpowiednio dla 2 i 4 lat terapii wynosi: 1,50 (95% CI: 1,30; 1,73) oraz 1,47 (95% CI: 1,30; 1,68). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 2 latach terapii jest 1,50 razy większe a po 4 latach 1,47 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii.

Parametr NNH obliczony dla zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wynosi odpowiednio 13 (95% CI: 10; 20) oraz 12 (95%CI: 9; 17) dla 2 i 4 lat leczenia. Oznacza to, że lecząc 13 oraz 12 pacjentów dutasterylem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres odpowiednio 2 i 4 lat zamiast tamsulozyną w monoterapii należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z terapią.

8.5.9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 1\%$

Autorzy eksperymentu *CombAT* poddali ocenie częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$ w co najmniej jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

| Bada- nie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | Okres obserwa- cji | N | n* (%) | OR (95% CI) | RR | NNT/ NNH (95% CI) |
|--------------|--------------------------|-------------|--------------------------|------|-----------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| CombAT(II A) | Zaburzenia erekcji | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 119 (7,4) | 2,03 (1,46; 2,83) | 1,95 (1,45; 2,64) | 28 (20; 50) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 61 (3,8) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 145 (9) | 1,87 (1,40; 2,51) | 1,79 (1,38; 2,33) | 26 (18; 45) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 81 (5) | | | |
| | Wsteczna ejakulacja | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 68 (4,2) | 3,90 (2,28; 7,00) | 3,78 (2,27; 6,29) | 33 (24; 50) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 18 (1,1) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 64 (4) | 4,13 (2,34; 7,68) | 4,00 (2,34; 6,85) | 34 (25; 52) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 16 (1) | | | |
| | Spadek libido | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 55 (3,4) | 2,08 (1,28; 3,44) | 2,04 (1,30; 3,20) | 58 (35; 150) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 27 (1,7) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 64 (4) | 2,04 (1,31; 3,25) | 2,00 (1,32; 3,03) | 51 (32; 121) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 32 (2) | | | |

| Bada- nie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | Okres obserwa- cji | N | n* (%) | OR (95% CI) | RR | NNT/ NNH (95% CI) |
|--------------|--|-------------|--------------------------|------|----------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Zabur- zenia ejakula- cji | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 39 (2,4) | 3,05 (1,59; 6,25) | 3,00 (1,63; 5,55) | 62 (40; 130) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 13 (0,8) | | | |
| | Zmniej- szenie objętoś- ć ejakula- tu | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 29 (1,8) | 2,25 (1,13; 4,74) | 2,23 (1,18; 4,23) | 101 (55; 454) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 13 (0,8) | | | |
| | Utrata libido | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 27 (1,7) | 1,79 (0,97; 3,28)^ | - | - |
| | | TAM+PL | | 1611 | 15 (0,9) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 32 (2) | 2,02 (1,07; 3,96) | 2,00 (1,11; 3,60) | 101 (53; 611) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 16 (1) | | | |
| | Zawroty głowy | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 26 (1,6) | 0,96 (0,54; 1,72) | - | - |
| | | TAM+PL | | 1611 | 27 (1,7) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 32 (2) | 1,00 (0,59; 1,70) | - | - |
| | | TAM+PL | | 1611 | 32 (2) | | | |
| | Powień- szenie piersi | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 23 (1,4) | 1,75^ (0,91; 3,38) | - | - |
| | | TAM+PL | | 1611 | 13 (0,8) | | | |
| | Bolesn- ość sutek- ów | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 19 (1,2) | 3,84 (1,38; 13,17) | 3,80 (1,48; 9,81) | 115 (65; 333) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 5 (0,3) | | | |
| | Wrażli- wość piersi | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 16 (1,0) | 3,22 (1,12; 11,28) | 3,20 (1,22; 8,40) | 147 (76; 712) |
| | | TAM+PL | | 1611 | 5 (0,3) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczono metodą Peto.

W grupie pacjentów otrzymujących DUT+TAM w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących TAM+PL odnotowano istotnie większą częstość występowania: zaburzeń erekcji, wstecznej ejakulacji, zaburzeń ejakulacji, zmniejszenia objętości ejakulatu, spadku libido, utraty libido oraz bolesności suteków i wrażliwości piersi w 2- i/lub 4-letnim okresie leczenia. Otrzymane wyniki pozwalają wnioskować, iż szansa wystąpienia: zaburzeń erekcji (po 2 i 4 latach) jest 2,03 i 1,87 razy większa, wstecznej ejakulacji (po 2 i 4 latach) 3,9 i 4,13 razy większa, spadku libido (po 2 i 4 latach) 2,08 i 2,04 razy większa, zaburzeń ejakulacji (po 2 latach) 3,05 razy większa, zmniejszenia objętości ejakulatu (po 2 latach) 2,25 razy większa, utraty libido (po 4 latach) 2,02 razy większa, bolesności suteków (po 2 latach) 3,84 razy większa a wrażliwości piersi (po 2 latach) 3,22 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii.

Dla wszystkich statystycznie istotnych statystycznie ilorazów szans obliczono parametry; RR oraz NNT (NNH). Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku zaburzeń erekcji (4-letni okres obserwacji),

zaburzeń ejakulacji (2-letni okres obserwacji), zmniejszenia objętości ejakulatu (2-letni okres obserwacji), (4-letni okres obserwacji) i zawrotów głowy (2-letni okres obserwacji) wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

8.5.10. Rak prostaty

W badaniu *CombAT* analizowano częstość wystąpienia raka prostaty w poszczególnych grupach terapeutycznych dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji.

Rak prostaty diagnozowany był na podstawie biopsji tkanki pochodzącej ze stercza podczas badania TRUS.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla wystąpienia omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 21 (1,30) | 0,81 (0,43; 1,50) |
| | TAM+PL | | 1611 | 26 (1,61) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 37 (2,30) | 0,58 (0,37; 0,89) |
| | TAM+PL | | 1611 | 63 (3,90) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania raka prostaty jest porównywalna w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Obliczony przez autorów badania iloraz szans wynosi: 0,81 (95% CI: 0,43; 1,50). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej dla 2-letniego okresu obserwacji.

Po 4 latach leczenia odsetki pacjentów, u których stwierdzono raka prostaty wynoszą 3,90% w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną oraz 2,30% w grupie pacjentów leczonych dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną. Iloraz szans wystąpienia nowotworu prostaty wynosi 0,58 (95% CI: 0,37; 0,89). Uzyskany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia raka prostaty w grupie DUT+TAM stanowi 58% tej szansy w grupie TAM+PL.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: RR oraz NNT.

Tabela 63.
Parametry: RR oraz NNT dotyczące częstości wystąpienia raka prostaty; 4-letni okres obserwacji (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs TAM+PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,59 (0,39; 0,87) |
| NNT (95% CI) | 63 (36; 238) |

Wartość parametru RR dla 4 lat terapii wynosi: 0,59 (95% CI: 0,39; 0,87). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 4 latach terapii wynosi 59% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii.

Parametr NNT dla wystąpienia raka prostaty wynosi 63 (95% CI: 36; 238). A zatem lecząc 63 pacjentów dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast tamsulozyną w monoterapii przez okres 4 lat, uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku raka prostaty. Wysoka górna granica przedziału ufności nie pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Ponadto autorzy badania CombAT podają informację, iż w trakcie 4 lat trwania terapii w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną zarejestrowano mniej przypadków raka prostaty o najwyższym stopniu złośliwości (*Gleason score* 8-10) w porównaniu do grupy leczonej tamsulozyną.

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DUTASTERYDU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z TAMSULOZYNĄ W PORÓWNANIU Z DUTASTERYDEM PODAWANYM W MONOTERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z UMIARKOWANYMI I CIĘŻKIMI OBJAWAMI ŁAGODNEGO ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) (*podtyp II A*) *CombAT*, spełniające kryteria włączenia do analizy (zgodnie z PICO).

W badaniu *CombAT* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu do monoterapii przy użyciu dutasterytu oraz tamsulozyny u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*).

W niniejszym rozdziale zostały poddane analizie interwencje: dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu z monoterapią dutasterydem. Wyniki uzyskane dla pacjentów leczonych monoterapią tamsulozyną przedstawiono w rozdziale 6. Zaprezentowane w publikacjach do badania *CombAT* wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 2 oraz 4 lata.

Szczegółowa charakterystyka badania *CombAT*, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, szczegółowy opis interwencji oraz charakterystyka analizowanych w badaniu punktów końcowych zostały przedstawione w Rozdziale 6 niniejszego dokumentu.

Ponadto w trakcie systematycznego wyszukiwania odnaleziono badanie *SMART-1*. Próba kliniczna *SMART-1* składała się z 4 faz: przez 4 tygodnie fazy wstępnej (*run-in*) pacjenci włączeni do badania przyjmowali placebo, następnie przez kolejne 24 tygodnie wszyscy pacjenci przyjmowali dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną. Po zakończeniu 24. tygodnia badania przeprowadzono proces losowej alokacji do grup terapeutycznych: 1) DUT+TAM (dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną) oraz 2) DUT+PL (dutasteryd plus placebo). Leczenie kontynuowano do 36 tygodnia. Następnie przez okres 1 tygodnia pacjenci obu grup przyjmowali placebo.

Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż głównym celem badania było sprawdzenie czy w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem progresji BPH z powodu powiększonego gruczołu krokowego, przyjmujących leczenie skojarzone (DUT+TAM), wycofanie tamsulozyny spowoduje stopniowe pogorszenie objawów LUTS, nie zaś bezpośrednie porównanie dwóch schematów leczenia. Stąd brak fazy *wash-out* przed przeprowadzeniem randomizacji, która pozwoliłaby na całkowite wyeliminowanie wpływu tamsulozyny na oceniane w badaniu punkty końcowe. Zatem uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne porównanie obu interwencji (DUT+TAM vs DUT).

Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano o wykluczeniu ww badania z analizy głównej. Zasadnym jest jednak umieszczenie powyższej próby klinicznej w rozdziałach: „Dodatkowe dane o skuteczności”(Rozdz. 15.6.1.1) oraz „Dodatkowa analiza bezpieczeństwa” (Rozdz. 10.2.1.1).

9.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów z analizowanych grup terapeutycznych, uwzględnionych w niniejszym rozdziale.

Tabela 64.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion: DUT+TAM i DUT+PL (Combat)

| Parametr | Combat (II A) | |
|--|--|--------------|
| | DUT+TAM | DUT+PL |
| Liczebność populacji, N | 1610 | 1623 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 66,0 (7,05) | 66,0 (6,99) |
| Rasa biała, n (%) | 1421 (88) | 1433 (88) |
| Liczba punktów w skali IPSS, średnia (SD) | 16,6 (6,35) | 16,4 (6,03) |
| Liczba punktów w pytaniu 8 skali IPSS, średnia (SD) | 3,6 (1,28) | 3,6 (1,27) |
| Czas od wystąpienia LUTS w latach, średnia (SD) | 5,4 (5,07) | 5,3 (4,69) |
| Objętość gruczołu krokowego, cm ³ | całkowita objętość, średnia (SD) | 54,7 (23,51) |
| | całkowita objętość, mediana | 48,9 |
| | objętość strefy przejściowej, średnia (SD) | 27,7 (20,20) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 4,0 (2,05) | 3,9 (2,06) |
| Maksymalny przepływ cewkowy w ml/s, średnia (SD) | 10,9 (3,62) | 10,6 (3,57) |
| Objętość moczu zalegającego w ml, średnia (SD) | 68,1 (66,01) | 67,4 (63,49) |
| Pacjenci aktywni seksualnie, n (%) | 1176 (73) | 1189 (73) |
| Wcześniejsze leczenie α -blokerami, n (%) | 805 (50) | 820 (51) |
| Wcześniejsze leczenie inhibitorami 5- α -reduktazy, n (%) | 171 (11) | 188 (12) |

Porównywane grupy terapeutyczne były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. Procesowi randomizacji poddano 1610 pacjentów z grupy DUT+TAM oraz 1623 pacjentów z grupy DUT+PL. Średnia wieku mężczyzn uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosiła 66 lat. Liczba punktów w skali IPSS wynosiła średnio 16,6 punktów w grupie terapii skojarzonej oraz 16,4 w grupie monoterapii. W obu grupach średnia liczba punktów uzyskanych w odpowiedzi na ósme pytanie w skali IPSS (dotyczące jakości życia pacjentów) wyniosła 3,6. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów związanych z dolnymi drogami moczowymi (LUTS) wyniósł 5-3 - 5,4 lat. Około połowa pacjentów z obu grup

terapeutycznych przyjmowała wcześniej leki z grupy α -blokerów, natomiast 11% -12% pacjentów było wcześniej leczonych inhibitorami 5- α -reduktazy.

9.3. Charakterystyka interwencji

Szczegółową charakterystykę interwencji przedstawiono w rozdz. 6.3. niniejszego dokumentu. Poniżej zaprezentowano grupy terapeutyczne analizowane w niniejszym rozdziale.

Tabela 65.
Charakterystyka interwencji (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Sposób podawania leku | Czas interwencji |
|----------------------|----------------|--|-----------------------|------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 0,5 mg dutasterynu + 0,4 mg tamsulozyny raz dziennie | doustnie | 4 lata |
| | DUT+PL | 0,5 mg dutasterynu raz dziennie + placebo raz dziennie | | |

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup: 1) przyjmującej dutasteryd (0,5 mg) w skojarzeniu z tamsulozyną (0,4 mg) raz na dobę; 2) przyjmującej dutasteryd (0,5 mg) i placebo raz na dobę. Leki były podawane w formie doustnej.

Leczenie trwało 4 lata. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej stosowanych interwencji oceniano po 2 i 4 latach trwania eksperymentu.

9.4. Skuteczność kliniczna

W niniejszym raporcie skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- ostre zatrzymanie moczu (AUR);
- zabiegi chirurgiczne związane z BPH;
- pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny związany z BPH;
- wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH;
- zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS;
- maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max});
- całkowita bjętość gruczołu krokowego;
- jakość życia (*BPH related health status*).

9.4.1. Ostre zatrzymanie moczu (AUR, acute urinary retention)

Autorzy badania klinicznego *CombAT* jako główny punkt końcowy poddali ocenie częstość wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu (AUR) podczas 4 lat terapii.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy.

Tabela 66.
Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 36 (2,2) | 0,82 (0,51; 1,31) |
| | DUT+PL | | 1623 | 44 (2,7) | |

Po 4 latach badania odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR) są wyższe w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd (2,7%) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (2,2%). Obliczony przez autorów raportu iloraz szans wynosi 0,82 (95% CI: 0,51; 1,31) i nie wykazuje istotności statystycznej.

9.4.2. Zabiegi chirurgiczne związane z BPH

Jednym z analizowanych punktów końcowych w badaniu *CombAT* dla 4-letniego okresu leczenia była konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH w okresie 4 lat trwania leczenia. Liczby, odsetki oraz obliczony przez autorów raportu iloraz szans dotyczący tego punktu końcowego znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|--------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>CombAT</i> II A | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 38 (2,4) | 0,68 (0,43; 1,05) |
| | DUT+PL | | 1623 | 56 (3,5) | |

Na podstawie danych znajdujących się w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH jest wyższy w grupie pacjentów traktowanych dutasterydem w monoterapii (3,5%) niż dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną (2,4%). Różnica ta jednak nie jest istotna statystycznie – obliczony iloraz szans wynosi 0,68 (95% CI: 0,43; 1,05).

9.4.3. Pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny z powodu BPH

W 4-letnim okresie obserwacji analizowano wystąpienie pierwszego epizodu AUR lub zabiegu chirurgicznego u leczonych pacjentów. Wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiło pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| CombAT II A | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 67 (4,2) | 0,80 (0,56; 1,12) |
| | DUT+PL | | 1623 | 84 (5,2) | |

Obliczony iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,80 (95% CI: 0,56; 1,12) i nie wykazuje istotności statystycznej.

9.4.4. Wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH

W badaniu *CombAT* oceniano złożony punkt końcowy: kliniczna progresja BPH oceniana w oparciu o: zwiększenie liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 podczas 2 kolejnych wizyt; wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy; niewydolność nerek.

Tabela 69.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła pierwsza kliniczna progresja BPH ogółem w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------|-------------|------------------|------|------------|----------------------|
| CombAT II A | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 203 (12,6) | 0,67 (0,55; 0,81) |
| | DUT+PL | | 1623 | 289 (17,8) | |

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w grupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną istnieje mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia progresji łagodnego rozrostu stercza niż w grupie przyjmującej dutasteryd w monoterapii (odpowiednio 12,6% oraz 17,8%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,67 (95% CI: 0,55; 0,81), a zatem uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM. Szansa wystąpienia progresji choroby w grupie DUT+TAM wynosi 67% tej szansy w grupie DUT+PL.

Dla powyższego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 70.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia pierwszej klinicznej progresji BPH (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|--------------|-------------------|
| RR (95% CI) | 0,71 (0,60; 0,84) |
| NNT (95% CI) | 20 (14; 37) |

Obliczone ryzyko względne pierwszej klinicznej progresji BPH wynosi 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84). Oznacza to, że po 4 latach leczenia ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie leczonej dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną stanowi 71% tego ryzyka w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść DUT+TAM.

Wartość parametru NNT dla ocenianego punktu końcowego wynosi 20 (95% CI: 14; 37), co oznacza, że lecząc 20 pacjentów dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samym dutasterydem przez okres 4 lat uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego epizodu pierwszej klinicznej progresji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych składowych pierwszej klinicznej progresję BPH.

Tabela 71.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost IPSS o ≥ 4 pkt. w odniesieniu do wartości wyjściowych lub wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy, niewydolności nerek w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Składowa progresji | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---|-------------|------------------|------|------------|-----------------------------------|
| Wzrost IPSS. o ≥ 4 podczas 2 kolejnych wizyt | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 139 (8,6) | 0,63 (0,50; 0,79) |
| | DUT+PL | | 1623 | 212 (13,1) | |
| AUR związane z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 26 (1,6) | 0,70 (0,41; 1,20) |
| | DUT+PL | | 1623 | 37 (2,3) | |
| Nietrzymanie moczu związane z BPH | DUT+TAM | | 1610 | 49 (3,0) | 0,82 (0,55; 1,22) |
| | DUT+PL | | 1623 | 60 (3,7) | |
| Infekcje lub urosepsa | DUT+TAM | | 1610 | 3 (0,2) | 0,61 [^] (0,15; 2,45) |
| | DUT+PL | | 1623 | 5 (0,3) | |
| Niewydolność nerek | DUT+TAM | | 1610 | 1 (0,06) | 0,52 [^] (0,05; 5,00) |
| | DUT+PL | | 1623 | 2 (0,12) | |

[^]Obliczono metodą Peto.

Wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie dla składowej progresji: wzrost liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 podczas 2 kolejnych wizyt. Obliczony iloraz szans dla ww. składowej wynosi 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79). Oznacza to, iż szansa wystąpienia analizowanej składowej

w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) stanowi 63% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (DUT+PL).

Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego, zgodnie z którą każda zmiana liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 ma znaczenie kliniczne można ponadto wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku

Ze względu na istotność statystyczną otrzymanego wyniku, autorzy raportu policzyli również parametry EPM: RR oraz NNT.

Tabela 72.
Parametry EBM dotyczących wystąpienia zwiększenia liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 punkty podczas 2 kolejnych wizyt (COMBAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|--------------|-------------------|
| | 4 lata |
| RR (95% CI) | 0,66 (0,54; 0,81) |
| NNT (95% CI) | 23 (16; 44) |

Zgodnie z uzyskanymi wynikami ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu wzrostu liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 podczas 2 kolejnych wizyt w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną stanowi 66% analogicznego ryzyka w grupie pacjentów leczonych monoterapią dutasterylem.

Interpretując powyższy wynik można stwierdzić, że lecząc 23 pacjentów dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast samym dutasterylem przez okres 4 lat można spodziewać się uniknięcia jednego przypadku wzrostu liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 punkty podczas 2 kolejnych wizyt.

9.4.5. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*) w odniesieniu do wartości wyjściowych

Autorzy badania *COMBAT* analizowali średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS oceniające nasilenie objawów LUTS związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po 2 i 4 latach leczenia.

Skala IPSS (*International Prostate Symptom Score*) jest opracowaną przez *Komitet Miar Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego* międzynarodową skalą punktową objawów towarzyszących chorobom prostaty. Pacjent wypełnia specjalną ankietę odpowiadając na 7 pytań: jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał oddawać mocz, odczuwał niecałkowite opróżnienie pęcherza, zaobserwował słaby lub przerywany strumień moczu, był zmuszony do natychmiastowego oddania moczu, wstawania w celu oddania moczu w nocy lub intensywnego parcia na mocz. Skala odpowiedzi mieści się od 0 do 5 punktów na każde pytanie, tak więc maksymalny łączny wynik może wynosić 35 punktów przy bardzo dużym nasileniu objawów. Przyjmuje się następującą interpretację wyników: 0-7 punktów mają pacjenci z objawami

łagodnego powiększenia gruczołu krokowego; 8-19 punktów oznacza umiarkowane objawy; 20-35 oznacza objawy o znacznym nasileniu, najczęściej wymagające interwencji chirurgicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczone przez autorów opracowania wyniki dotyczące różnicy średnich zmian liczby punktów w skali IPSS pomiędzy grupami pacjentów poddanych terapii z użyciem dutasterynu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną lub dutasterydem podawanym w monoterapii.

Tabela 73.
Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N* | Średnia liczba punktów w skali IPSS na początku badania (SD) | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|--|---|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1575 | 16,6 (6,35) | -6,2 (5,95) | -1,3 (-1,72; -0,88) |
| | DUT+PL | | 1592 | 16,4 (6,03) | -4,9 (5,98) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1575 | 16,6 (6,35) | -6,3 (6,35) | -1,0 (-1,44; -0,56) |
| | DUT+PL | | 1592 | 16,4 (6,03) | -5,3 (6,38) | |

*Analiza LOCF.*Obliczono na podstawie dostępnych danych- w materiałach źródłowych przedstawiono jako SE.

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS była wyższa w grupie traktowanej DUT+TAM zarówno po 2, jak i po 4 latach obserwacji. Obliczone różnice średnich zmian w liczbie punktów oceniających nasilenie objawów w skali IPSS po 2 i 4 latach leczenia wynoszą odpowiednio -1,3 (95% CI: -1,72; -0,88) oraz -1,0 (95% CI: -1,44; -0,56). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta, zgodnie z którą każda zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 4 punkty jest istotna klinicznie można wnioskować, że w obu grupach terapeutycznych uzyskano klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów, redukcja ta była większa w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) zarówno po 2 jak i po 4 latach trwania leczenia.

Dodatkowo zdecydowano o uwzględnieniu w analizie punktu końcowego zmniejszenie nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS o $\geq 25\%$ (co biorąc pod uwagę wartości wyjściowe stanowi redukcję o co najmniej 4 punkty). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: $\geq 25\%$ po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2lata | 1610 | 1079 (67) | 1,41 (1,22; 1,63) |
| | DUT+PL | | 1623 | 958(59) | |

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|---------|----------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 1079 (67) | 1,30 (1,12; 1,50) |
| | DUT+PL | | 1623 | 990 (61) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Uzyskany iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wykazuje istotność statystyczną na korzyść terapii skojarzonej (DUT+TAM). Oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji nasilenia objawów LUTS wyrażonych w skali IPSS o co najmniej 25% jest: po 2 latach terapii 1,41 razy większa natomiast po 4 latach 1,3 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych dutasterdem w monoterapii.

Dla powyższego punktu końcowego obliczono parametry EBM: RB oraz NNT.

Tabela 75.
Parametry EBM dotyczące redukcji objawów LUTS w skali IPSS o \geq 25%.(CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|---------------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RB (95% CI) | 1,14 (1,08; 1,20) |
| NNT (95% CI) | 13 (9; 22) |
| 4 lata | |
| RB (95% CI) | 1,1 (1,04; 1,16) |
| NNT (95% CI) | 17 (11; 37) |

Uzyskane wyniki oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 25% w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną DUT+TAM po 2 latach jest 1,14 razy większe, a po 4 latach 1,1 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych monoterapią dutasterdem. Obliczone parametry NNT wskazują, iż lecząc 13 i 17 pacjentów dutasterdem w skojarzeniu z tamsulozyną zamiast dutasterdem w monoterapii odpowiednio przez okres 2 i 4 lat uzyska się wystąpienie jednego epizodu redukcji liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 25%.

9.4.5.1. Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*) w fazie napełniania (*storage*) i opróżniania (*voiding*) pęcherza w odniesieniu do wartości wyjściowych

Autorzy badania *CombAT* przeprowadzili analizę *post-hoc* wyników dotyczących zmiany nasilenia objawów LUTS w skali IPSS osobno dla fazy napełniania i opróżniania pęcherza moczowego. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76.
Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii w fazie napełniania i opróżniania pęcherza moczowego; DUT+TAM vs DUT+PL (COMBAT)

| Faza | Interwencja | Okres obserwacji | N* | Średnia liczba punktów w skali IPSS na początku badania (SD) | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|-------------------------------------|-------------|------------------|------|--|---|---------------------------------|
| Faza napełniania pęcherza (storage) | DUT+TAM | 2 lata | 1559 | 7,3 (3,16)^ | -2,2 (2,76) | -0,5 (-0,69; -0,31) |
| | DUT+PL | | 1566 | 7,2 (2,77)^ | -1,7 (2,77) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1559 | 7,3 (3,0) | -2,3 | **p<0,001 |
| | DUT+PL | | 1566 | 7,2 (2,9) | -1,9 | |
| Faza opróżniania pęcherza (voiding) | DUT+TAM | 2 lata | 1559 | 9,3 (4,34)^ | -4,0 (3,95) | -0,8 (-1,08; -0,52) |
| | DUT+PL | | 1566 | 9,2 (4,35)^ | -3,2 (3,96) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1559 | 9,3 (4,4) | -4,0 | **p<0,001 |
| | DUT+PL | | 1566 | 9,2 (4,3) | -3,5 | |

*Analiza LOCF. Ze względu na brak danych przyjęto, iż liczba pacjentów, u których analizowano dany punkt końcowy jest taka sama dla 2 i 4 lat.^Obliczono na podstawie dostępnych danych,- w materiałach źródłowych przedstawiono jako SE.**Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń. W tabeli przedstawiono informacje z publikacji *Montorsi 2011*.

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można wnioskować, iż terapia dutasterydem w połączeniu z tamsulozyną łagodzi objawy towarzyszące LUTS w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniane przez pacjentów w skali IPSS zarówno w fazie napełniania jak i opróżniania pęcherza istotnie lepiej niż porównywana monoterapia dutasterydem dla 2-letniego okresu leczenia.

Sposób przedstawienia danych dla 4-letniego okresu obserwacji uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Montorsi 2011* terapia skojarzona dutasterydem i tamsulozyną w porównaniu z monoterapią dutasterydem istotnie silniej redukuje nasilenie objawów LUTS wyrażonych w skali IPSS zarówno dla fazy napełniania jak i opróżniania pęcherza po 4 latach leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta, zgodnie z którą każda zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o co najmniej 4 punkty jest istotna klinicznie można wnioskować, iż klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS uzyskano dla fazy napełniania pęcherza w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, zarówno dla 2- jak i 4-letniego okresu leczenia.

9.4.6. Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

Jednym z analizowanych punktów końcowych badania klinicznego *CombAT* był maksymalny przepływ cewkowy (Qmax). Wyniki dla powyższego punktu końcowego zostały przedstawione dla 2-letniego oraz 4-letniego okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia wartość Qmax w m/s na początku badania (SD) | Średnia zmiana Qmax względem wartości wyjściowych, (SD)* | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|---|--|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1492 | 10,9 (3,62) | 2,4 (4,64) | 0,5 (0,17; 0,83) |
| | DUT+PL | | 1501 | 10,6 (3,57) | 1,9 (4,65) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1495 | 10,9 (3,62) | 2,4 (5,03) | 0,4 (0,04; 0,76) |
| | DUT+PL | | 1505 | 10,6 (3,57) | 2,0 (5,04) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych - w materiałach źródłowych wynik przedstawiono w postaci: średnia zmiana ± SE.

Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w maksymalnym przepływie cewkowym była większa w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii zarówno w 2- jak i 4-letnim okresie obserwacji. Dla obu okresów obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego w przypadku analizowanego punktu końcowego o istotności klinicznej można wnioskować jedynie na podstawie wartości maksymalnego przepływu cewkowego po zakończeniu terapii. Przepływ o wartości > 12 ml/s uznawany jest za prawidłowy i gdy brak jest innych objawów, nie wymaga interwencji terapeutycznej. Zatem biorąc pod uwagę wartości wyjściowe oraz kierunek i wartość zmian w przepływie w trakcie terapii można wnioskować, iż po zakończeniu leczenia prawidłową wartość przepływu cewkowego uzyskano w obu grupach terapeutycznych.

9.4.7. Całkowita objętość gruczołu krokowego

W badaniu *CombAT* przedstawiono średnią procentową zmianę objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów leczonych dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną oraz samą tamsulozyną po 2 i 4 latach leczenia.

Objętość gruczołu krokowego była mierzona podczas badania TRUS (*transrectal ultrasound*) w czasie wizyty wstępnej, a następnie podczas wizyt kontrolnych po 12, 24, 36 oraz 48 miesiącach.

Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Różnica średnich procentowych zmian objętości gruczołu krokowego ogółem w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach leczenia; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych*, (SD) | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|---|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1427 | -26,9 (23,42) | 1,1 (-0,60; 2,80) |
| | DUT+PL | | 1451 | -28,0 (23,24) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1430 | -27,3 (24,96) | 0,70 (-1,12; 2,52) |
| | DUT+PL | | 1455 | -28,0 (24,79) | |

*W publikacjach *Roehrborn 2008*, *Roehrborn 2010* oraz protokole do badania *CombAT* oceniane wartości przedstawiono, jako procentowe zmiany względem wartości wyjściowych obliczone metodą najmniejszych kwadratów

Średnie procentowe zmiany objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych były większe w grupie DUT+PL niż DUT+TAM zarówno po 2, jak i po 4 latach obserwacji.

Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego obliczona przez autorów opracowania wynosi 1,1 (95% CI: -0,60; 2,80) dla okresu leczenia równego 2 lata. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Po 4 latach leczenia różnica średnich objętości gruczołu krokowego wyniosła 0,70 (95% CI: -1,12; 2,52). Wynik również nie wykazuje znamienności statystycznej.

9.4.8. Jakość życia (BPH related health status)

W badaniu *CombAT* analizowano jakość życia oceniając liczbę punktów uzyskaną po odpowiedzi pacjentów na pytanie ósme pochodzące z kwestionariusza IPSS: „Jakby Pan się czuł, gdyby miał Pan spędzić resztę życia z takimi dolegliwościami ze strony pęcherza moczowego jak obecnie?”. Odpowiedzi oceniane są w skali od 0 (doskonale) do 6 (bardzo źle).

Szczegółowe informacje na temat zmiany liczby punktów w odpowiedzi na powyższe pytanie w odniesieniu do wartości wyjściowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 79.
Różnica średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych oceniająca jakość życia pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (pytanie 8) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS (pyt. 8) względem wartości wyjściowych, (SD)* | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|--|---------------------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1575 | -1,4 (1,19) | -0,30 (-0,38;-0,22) |
| | DUT+PL | | 1592 | -1,1 (1,20) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1575 | -1,5 (1,19) | -0,20 (-0,28;-0,12) |
| | DUT+PL | | 1592 | -1,3 (1,20) | |

*Obliczono na podstawie *dostępnych danych* – w materiałach źródłowych wynik przedstawiono jako średnia zmiana ± SE.

Zgodnie z danymi zawartymi w powyższej tabeli można stwierdzić, że pacjenci z grupy DUT+TAM istotnie lepiej oceniają jakość życia niż pacjenci z grupy DUT/PL. Obliczone przez autorów raportu różnice średnich zmian dla ww. punktu końcowego dla dwóch i czterech lat leczenia wynoszą odpowiednio -0,30 (95% CI: -0,38; -0,22) i -0,20 (95%CI: -0,28; -0,12). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną, co oznacza, iż terapia skojarzona istotnie lepiej w porównaniu do monoterapii dutasterydem wpływa na poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IPSS (pytanie 8).

9.5. Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym *CombAT* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością wyższą niż 1% w którejkolwiek z grup oraz wystąpienie raka prostaty. Wyniki dotyczące powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a zatem analiza ITT została zachowana. Okres obserwacji wynosi 2 i 4 lata.

9.5.1. Zgony

Autorzy badania *CombAT* analizowali częstość występowania zgonów w trakcie 4 lat leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę oraz odsetki pacjentów u których wystąpił oceniany punkt końcowy.

Tabela 80.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) [*] | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|--------------------|-------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 40 (2) | 1,03 (0,65; 1,66) |
| | DUT+PL | | 1623 | 39 (2) | |

* Dane zaczerpnięte z protokołu do badania CombAT

Na podstawie danych przedstawionych powyżej można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon jest identyczny w obu analizowanych grupach (DUT+TAM vs DUT+PL) po 4 latach leczenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 1,03 (95% CI: 0,65; 1,66). Uzyskany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

Autorzy badania *CombAT* zaznaczyli, iż jedynie jeden zgon (w grupie pacjentów leczonych dutasterdem w monoterapii) został uznany za związany z leczeniem.

9.5.2. Rezygnacje z badania ogółem

W badaniu *CombAT* analizowano częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem w poszczególnych grupach terapeutycznych po okresie 2 i 4 lat leczenia.

Szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|----------|-------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 343 (21) | 1,09 (0,92; 1,30) |
| | DUT+PL | | 1623 | 322 (20) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 497 (31) | 0,92 (0,79; 1,07) |
| | DUT+PL | | 1623 | 530 (33) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był porównywalny w obu analizowanych grupach terapeutycznych dla 2-letniego okresu obserwacji. 21% pacjentów z grupy DUT+TAM oraz 20% z grupy DUT+PL zrezygnowało z badania. Obliczony iloraz szans wynosi 1,09 (95% CI: 0,92; 1,30). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

Po 4 latach leczenia odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania wynosi 31% w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną oraz 33% w grupie pacjentów leczonych monoterapią dutasterdem. Obliczony przez autorów raportu iloraz szans wynosi 0,92 (95%CI: 0,79; 1,07), jednak uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

9.5.3. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Autorzy próby klinicznej *CombAT* przedstawili także ocenę rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla okresów obserwacji: 2 i 4 lata.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po 2 i 4 latach badania.

Tabela 82.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|-----------|-------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 154 (9,6) | 1,48 (1,14; 1,94) |
| | DUT+PL | | 1623 | 108 (6,7) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 211 (13) | 1,17 (0,94; 1,46) |
| | DUT+PL | | 1623 | 185 (12) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych jest porównywalna w obu analizowanych grupach terapeutycznych. W grupie pacjentów leczonych dutasterylem w skojarzeniu z tamsulozyną wynosi: 9,6%, natomiast w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w monoterapii: 6,7% po 2 latach leczenia. W 4-letnim okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 13% w obu grupach przyjmującej kombinację dutasterylem i tamsulozyny oraz 11% w grupie przyjmującej dutasteryd z placebo. Obliczony przez autorów opracowania iloraz szans wynosi 1,48 (95% CI: 1,14; 1,94) dla okresu obserwacji równego 2 lata oraz 1,17 (95% CI: 0,94; 1,46) dla okresu 4-letniego. Iloraz szans dla 2-letniego okresu obserwacji jest istotny statystycznie, co oznacza, iż szansa wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 2 latach terapii jest 1,48 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w monoterapii. Obliczona dla powyższych danych wartość NNH oraz RR przedstawia tabela poniżej.

Tabela 83.
Parametr NNH dotyczących rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 lata; DUT/TAM vs DUT/PL (*CombAT*)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|--------------|-------------------|
| | 2 lata |
| RR | 1,44 (1,14; 1,82) |
| NNH (95% CI) | 35 (21; 97) |

Obliczone ryzyko względne ma wartość 1,44 (95% CI: 1,14; 1,82), co oznacza, iż prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną jest

1,44 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii.

Obliczony parametr NNH wynosi 35 (95% CI: 21; 97). Oznacza to, iż lecząc 35 pacjentów terapią skojarzoną dutasterydem z tamsulozyną zamiast dutasterydem w monoterapii możemy się spodziewać 1 dodatkowej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w trakcie 2-letniego leczenia. Wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

9.5.4. Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W badaniu *CombAT* analizowano częstość występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|--------|----------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 81 (5) | 1,70 (1,17;2,50) |
| | DUT+PL | | 1623 | 49 (3) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 97 (6) | 1,54 (1,10; 2,16) |
| | DUT+PL | | 1623 | 65 (4) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jest nieznacznie wyższy w grupie DUT+TAM dla obu okresów obserwacji.

Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 1,70 (95% CI: 1,17; 2,50). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po 2 latach terapii w grupie DUT+TAM jest 1,71 razy większa od analogicznej szansy w grupie DUT+PL.

W 4-letnim okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniósł 6% w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną oraz 4% w grupie pacjentów przyjmujących tamsulozynę w monoterapii. Iloraz szans wystąpienia ww. punktu końcowego wynosi 1,54 (95% CI: 1,10; 2,16). Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów otrzymujących terapię DUT+TAM jest ponad 1,5 razy większa od tej szansy w grupie DUT+PL.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry RR oraz NNH obliczone dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 85.
Parametr NNH dotyczących częstości występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|---------------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RR (95% CI) | 1,67 (1,18; 2,36) |
| NNH (95% CI) | 50 (30; 151) |
| 4 lata | |
| RR (95% CI) | 1,50 (1,11; 2,04) |
| NNH (95% CI) | 50 (29; 193) |

Wartość parametru RR odpowiednio dla 2 i 4 lat terapii wynosi: 1,67 (95% CI: 1,18; 2,36) oraz 1,50 (95% CI: 1,11; 2,04). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 2 latach terapii jest 1,67 razy większe, a po 4 latach 1,50 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii.

Parametr NNH obliczony dla rezygnacji pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi odpowiednio 50 (95% CI: 30; 151) oraz 50 (95%CI: 29;193) dla 2 i 4 lat leczenia. Oznacza to, że lecząc 52 oraz 50 pacjentów dutasterydem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres odpowiednio 2 i 4 lat zamiast dutasterydem w monoterapii należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Należy podkreślić, że wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

9.5.5. Rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia

W badaniu klinicznym *CombAT* analizowano częstość rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego.

Tabela 86.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|------|----------|-------------------|
| CombAT (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 36 (2,2) | 0,80 (0,50; 1,28) |
| | DUT+PL | | 1623 | 45 (2,8) | |

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------|-------------|------------------|------|--------|----------------------|
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 53 (3) | 0,74 (0,51; 1,09) |
| | DUT+PL | | 1623 | 71 (4) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość rezygnacji z powodu braku skuteczności leczenia występowała po okresie 2 lat terapii była porównywalna w obu analizowanych grupach i wyniosła odpowiednio 2,2% w grupie DUT+TAM oraz 2,8% w grupie DUT+PL. Obliczony iloraz szans wynosi 0,80 (95%CI: 0,50; 1,28). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. Po 4 latach terapii odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu braku efektów leczenia nieznacznie wzrósł do 3% w grupie DUT+TAM oraz do 4% w grupie DUT+PL. Iloraz szans dla tego okresu obserwacji wynosi 0,74 (95% CI: 0,51; 1,09) i nie wykazuje istotności statystycznej.

9.5.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CombAT* zamieścili dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, którzy doświadczyli ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 i 4 lata.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego.

Tabela 87.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) [^] |
|-------------------------|-------------|------------------|------|-----------|--------------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 193*(12) | 1,00 (0,80; 1,24) |
| | DUT+PL | | 1623 | 195*(12) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 303**(19) | 0,88 (0,74; 1,05) |
| | DUT+PL | | 1623 | 339**(21) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane zaczerpnięte z protokołu znajdującego się na stronie internetowej: www.clinicaltrials.gov

Z danych przedstawionych powyżej wynika, że liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane są podobne w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną oraz w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii po 2 latach leczenia. Po 4 latach leczenia odnotowano większą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie DUT+PL (21%) w porównaniu do grupy DUT+TAM (19%). Obliczone przez autorów raportu ilorazy szans wynoszą odpowiednio 1,00 (95% CI: 0,80; 1,24) dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata oraz 0,88 (95% CI: 0,74; 1,05) dla 4-letniego okresu obserwacji. Uzyskane wyniki nie wykazują istotności statystycznej w żadnym z rozpatrywanych okresów obserwacji.

9.5.7. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu klinicznym *CombAT* autorzy zamieścili także informacje zawierające liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje na ten temat zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|------------|-------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 1047*(65) | 1,05 (0,90; 1,21) |
| | DUT+PL | | 1623 | 1039*(64) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 1182**(73) | 1,03 (0,88; 1,21) |
| | DUT+PL | | 1623 | 1182**(73) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane zaczerpnięte z protokołu do badania *CombAT* z rejestru badań klinicznych GSK.

Obliczone wartości parametru OR wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi dla obu okresów obserwacji (2 i 4 lata).

9.5.8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu klinicznym *CombAT* analizowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe informacje na temat liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|----------|-------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 386 (24) | 1,44 (1,21; 1,71) |
| | DUT+PL | | 1623 | 292 (18) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 451 (28) | 1,46 (1,24; 1,73) |
| | DUT+PL | | 1623 | 341 (21) | |

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Z powyższej tabeli wynika, że odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem są wyższe w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną (24%) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii (18%) dla 2-letniego okresu obserwacji. Obliczony iloraz szans wynosi 1,44 (95% CI: 1,21; 1,71). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. A zatem

szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanych z leczeniem w grupie DUT+TAM jest 1,44 razy większa od tej szansy w grupie DUT+PL.

Po 4 latach leczenia odsetki pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane leczeniem są również wyższe w grupie DUT+TAM (28%) w porównaniu z grupą DUT+PL (21%). Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 1,46 (95% CI: 1,24; 1,73). Uzyskany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną w 4-letnim okresie obserwacji jest 1,46 razy większa od tej szansy w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametry RR oraz NNH.

Tabela 90.
Parametry RR oraz NNH dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (CombAT)

| Parametr | DUT+TAM vs DUT+PL |
|---------------|-------------------|
| 2 lata | |
| RR (95% CI) | 1,33 (1,16; 1,53) |
| NNH (95% CI) | 17 (12; 32) |
| 4 lata | |
| RR (95% CI) | 1,33 (1,18; 1,51) |
| NNH (95% CI) | 15 (11; 25) |

Obliczone ryzyko względne dla 2 i 4 lat terapii wynosi odpowiednio: 1,33 (95% CI: 1,16; 1,53) oraz 1,33 (95% CI: 1,18; 1,51). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia rezygnacji z badania w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) po 2 i 4 latach terapii jest 1,33 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych dutasterylem w monoterapii.

Parametr NNH obliczony dla zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wynosi odpowiednio 17 (95% CI: 12; 32) oraz 15 (95%CI: 11; 25) dla 2 i 4 lat leczenia. Oznacza to, że lecząc 17 oraz 15 pacjentów dutasterylem podawanym w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres odpowiednio 2 i 4 lat zamiast dutasterylem w monoterapii należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z terapią.

9.5.9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 1\%$

Autorzy eksperymentu *CombAT* poddali ocenie częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$ w co najmniej jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | Okres obserwacji | N | n* (%) | OR (95% CI) | RR | NNT/NNH (95% CI) |
|----------------------|----------------------------------|-------------|------------------|------|-----------|--------------------|--------------------|------------------|
| CombAT (II A) | Zaburzenia erekcji | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 119 (7,4) | 1,26 (0,94; 1,68) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 97 (6,0) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 145 (9) | 1,31 (1,01; 1,71) | 1,28 (1,01; 1,62) | 51 (26; 902) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 114 (7) | | | |
| | Wsteczna ejakulacja | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 68 (4,2) | 7,1 (3,62; 15,55) | 6,85 (3,59; 13,12) | 28 (22; 39) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 10 (0,6) | | | |
| | Obniżenie libido | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 55 (3,4) | 1,24 (0,82; 1,89) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 45 (2,8) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 64 (4) | 1,33 (0,90; 1,98) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 49 (3) | | | |
| | Zaburzenia ejakulacji | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 39 (2,4) | 5,01 (2,30; 12,45) | 4,91 (2,35; 10,31) | 52 (36; 87) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 8 (0,5) | | | |
| | Zmniejsze nie objętość ejakulatu | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 29 (1,8) | 5,94 (2,26; 19,68) | 5,85 (2,35; 14,60) | 67 (44; 119) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 5 (0,3) | | | |
| | Utrata libido | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 27 (1,7) | 1,30 (0,71; 2,43) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 21 (1,3) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 32 (2) | 2,04 (1,08; 3,99) | 2,02 (1,12; 3,63) | 100 (53; 574) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 16 (1) | | | |

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | Okres obserwacji | N | n* (%) | OR (95% CI) | RR | NNT/NNH (95% CI) |
|---------|-----------------------|-------------|------------------|------|----------|--------------------|-------------------|------------------|
| | Zawroty głowy | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 26 (1,6) | 2,41 (1,14; 5,41) | 2,38 (1,20; 4,74) | 107 (58; 467) |
| | | DUT+PL | | 1623 | 11 (0,7) | | | |
| | Powiększenie piersi | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 23 (1,4) | 0,80 (0,44; 1,43) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 29 (1,8) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 32 (2) | 1,01 (0,59; 1,71) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 32 (2) | | | |
| | Bolesność sutków | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 19 (1,2) | 1,89^ (0,91; 3,92) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 10 (0,6) | | | |
| | Wrażliwość piersi | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 16 (1,0) | 1,01^ (0,50; 2,02) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 16 (1,0) | | | |
| | | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 16 (1,0) | 1,01^ (0,50; 2,02) | - | - |
| | | DUT+PL | | 1623 | 16 (1,0) | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Obliczono metodą Peto.

W grupie pacjentów otrzymujących DUT+TAM w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących DUT+PL odnotowano istotnie większą częstość występowania: zaburzeń erekcji, wstecznej ejakulacji, zaburzeń ejakulacji, zmniejszenia objętości ejakulatu, utraty libido oraz zawrotów głowy w okresie 2 i 4 lat leczenia. Otrzymane wyniki pozwalają wnioskować, iż szansa wystąpienia: zaburzeń erekcji (po 4 latach) jest 1,31 razy większa, wstecznej ejakulacji (po 2 latach) 7,1 razy większa, zaburzeń ejakulacji (po 2 latach) 5,01 razy większa, zmniejszenia objętości ejakulatu (po 2 latach) 5,94 razy większa, utraty libido (po 4 latach) 2,04 razy większa, zawrotów głowy (po 2 latach) 2,41 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii.

Dla wszystkich statystycznie istotnych statystycznie ilorazów szans obliczono parametry; RR oraz NNT (NNH). Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku zaburzeń erekcji (4-letni okres obserwacji), zaburzeń ejakulacji (2-letni okres obserwacji), zmniejszenia objętości ejakulatu (2-letni okres obserwacji), utraty libido (4-letni okres obserwacji) i zawrotów głowy (2-letni okres obserwacji) wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

9.5.10. Rak prostaty

W badaniu *CombAT* analizowano częstość wystąpienia raka prostaty w poszczególnych grupach terapeutycznych dla 2- i 4-letniego okresu obserwacji.

Rak prostaty diagnozowany był na podstawie biopsji tkanki pochodzącej ze stercza podczas badania TRUS.

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans dla wystąpienia omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (*CombAT*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|-----------|-----------------------------------|
| <i>CombAT</i> (II A) | DUT+TAM | 2 lata | 1610 | 21 (1,30) | 1,89 [^] (0,94; 3,80) |
| | DUT+PL | | 1623 | 11 (0,7) | |
| | DUT+TAM | 4 lata | 1610 | 37 (2,30) | 0,89 (0,55; 1,42) |
| | DUT+PL | | 1623 | 42 (2,6) | |

[^]Obliczono metodą Peto.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania raka prostaty w trakcie 2-letniego okresu obserwacji była wyższa w grupie przyjmującej terapię skojarzoną w porównaniu do monoterapii DUT, natomiast w 4-letnim okresie obserwacji częściej raka prostaty diagnozowano w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w monoterapii. Obliczone ilorazy szans nie wskazują jednakże na istotność statystyczną obserwowanych różnic.

Autorzy badania *CombAT* podają informację, iż w trakcie 4 lat trwania terapii w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną zarejestrowano mniej przypadków raka prostaty o najwyższym stopniu złośliwości (*Gleason score* 8-10) w porównaniu do grupy leczonej dutasterydem w monoterapii.

10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest dutasteryd podawany w połączeniu z tamsulozyną, przyjmowany doustnie w postaci jednej tabletki (0,5 mg dutasterydu + 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

10.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Duodart® (1 tabletki leku zawierająca substancje czynne: dutasteryd oraz tamsulozynę) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [20] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [21], *European Medicines Agency* (EMA) [2] oraz *Food and Drug Administration* (FDA) [3].

Przeszukano także internetowe bazy danych dotyczące bezpieczeństwa leków: *Double Check MD* (www.doublecheckmd.com) [4] oraz *RX List – The Internet Drug Index* (www.rxlist.com) [5].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM [1] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart® [6].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji składają się również wyniki badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę lub w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,2 mg/dobę. Wyniki ww. prób klinicznych zostały omówione w niniejszym rozdziale.

W związku z faktem, iż na występujące zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu Duodart® składają się zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem poszczególnych substancji czynnych (dutasterydu i tamsulozyny) bardzo istotnym wydaje się być przedstawienie profilu bezpieczeństwa monoterapii poszczególnych substancji czynnych. A zatem do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zasadnym jest włączenie badań klinicznych dotyczących monoterapii dutasterydem i tamsulozyną przeprowadzonych dla długiego okresu obserwacji (≥ 4 lata) oraz na dużej populacji pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W wyniku przeszukania baz danych nie udało się odnaleźć randomizowanych prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano by efektywność kliniczną tamsulozyny z innymi schematami dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 4 lata (poza włączonym do analizy głównej badaniem *COMBAT*). Zidentyfikowano natomiast publikację *Schulman 2001*, w której analizowane są wyniki dotyczące efektywności klinicznej tamsulozyny stosowanej u pacjentów przez okres do 4 lat, w fazie *extention (open-label, single-arm)* 3 badań RCT, w których tamsulozyna porównywana była z placebo (2 badania) lub alfuzosyną (1 badanie). Ze względu na długi okres leczenia zdecydowano o przedstawieniu danych z ww. analizy w niniejszym raporcie.

W przypadku monoterapii dutasterydem autorzy raportu przeprowadzili również zalecane przeszukiwanie baz danych w celu zidentyfikowania badań dla długiego okresu obserwacji. Odnaleziono 6 prób klinicznych, na podstawie których możliwa będzie ocena bezpieczeństwa monoterapii dutasterydu w długim okresie obserwacji. Zidentyfikowano 4 próby kliniczne stanowiące fazę *extension* dla badań *ARIA3001*, *ARIA3002*, *ARIB3003* oraz *ARI4001*, a także dwa badania post-marketingowe *AVO-001/2003* oraz *AVO-106740*. Dokładna analiza powyższych prób klinicznych stanowi istotne informacje dotyczące częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu monoterapii dutasterydem.

Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTM zasadne jest rozszerzenie kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana (wskazania pozarejestacyjne). W związku z tym, przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zastosowania dutasterydu w profilaktyce raka prostaty. Odnaleziono jedną próbę kliniczną *REDUCE (Andriole 2010, protokół ARI40006)* przeprowadzoną na bardzo dużej populacji pacjentów (ponad 4000 pacjentów na grupę) oraz dla wystarczająco długiego okresu obserwacji (4 lata). Populacja chorych uczestnicząca w niniejszym eksperymencie jest populacją z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia raka prostaty (profilaktyka raka prostaty).

Zidentyfikowano również badanie *REDEEM*, w którym dutasteryd stosowany był przez okres 3 lat u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem stercza.

Ponadto zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym dokumencie badania retrospektywnego *Kaplan 2012*, w którym analizą objęto dane pochodzące z 5-letniego okresu obserwacji pacjentów leczonych m.in. monoterapią dutasterydem.

10.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart®, nie prowadzono terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem ocenianej interwencji. Prezentowane poniżej dane pochodzą z badania uwzględnionego w analizie głównej niniejszego dokumentu (*COMBAT*), w którym porównywano stosowanie dutasterydu i tamsulozyny w skojarzeniu oraz w monoterapii. Należy jednak w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. Powyższa biorównoważność została wykazana w oparciu o badanie *Cai 2010*.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy za związane z leczeniem, które wystąpiły z częstością >1% w pierwszym roku badania.

Tabela 93.
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Duodart®, uznane za związane z leczeniem i raportowane z częstością >1% w pierwszym roku badania *CombAT* [6]

| Klasyfikacja narządowa | Zdarzenia niepożądane | Częstość występowania podczas leczenia DUT+TAM, % | | | |
|---|----------------------------------|---|-----------|------------|-----------|
| | | w I roku | w II roku | w III roku | w IV roku |
| Zaburzenia ze strony układu rozrodczego Zaburzenia psychiczne Badania diagnostyczne | Zaburzenia erekcji | 6,3 | 1,8 | 0,9 | 0,4 |
| | Zmniejszenie libido | 5,3 | 0,8 | 0,2 | 0,0 |
| | Zaburzenia ejakulacji | 9,0 | 1,0 | 0,5 | <0,1 |
| | Powiększenie / wrażliwość piersi | 2,1 | 0,8 | 0,9 | 0,6 |
| Zaburzenia ze strony układu nerwowego | Zawroty głowy | 1,4 | 0,1 | <0,1 | 0,2 |
| Zaburzenia pracy serca | Niewydolność serca | 0,2 | 0,4 | 0,2 | 0,2 |

Wymienione w ChPL zdarzenia niepożądane są zbieżne z profilem zdarzeń niepożądanych umieszczonym w analizie głównej niniejszego przeglądu.

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli, można wnioskować, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zdarzenia niepożądane związane z układem rozrodczym (zaburzenia erekcji, zaburzenia libido, zaburzenia wytrysku nasienia) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy).

Zgodnie z powyższymi danymi można wnioskować, iż częstość występowania zaburzeń seksualnych (zaburzenia erekcji, zmniejszenie libido, zaburzenia ejakulacji) spada wraz z czasem trwania terapii.

W związku z faktem, iż na występujące zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leku Duodart® składają się zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem poszczególnych substancji czynnych (dutasteryd i tamsulozyna) zasadnym wydaje się być przedstawienie profilu bezpieczeństwa monoterapii poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd w monoterapii

Zgodnie w informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Duodart® na podstawie wyników uzyskanych z badań klinicznych III fazy porównujących dutasteryd z placebo w leczeniu łagodnego

rozrostu gruczołu krokowego profil zdarzeń niepożądanych jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną.

Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w badaniach postmarketingowych dotyczących dutasterydu stosowanego w monoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach postmarketingowych dotyczących dutasterydu w monoterapii, zamieszczone w ChPL Duodart® [6]

| Klasyfikacja narządowa | Zdarzenia niepożądane | Częstość występowania |
|--|---|-----------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje alergiczne: wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk, obrzęk naczynioruchowy | nieznana |
| Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej | Łysienie, nadmierne owłosienie | niezbyt często |

Autorzy ChPL dla preparatu Duodart® wyraźnie podkreślają, iż informacje na temat zdarzeń niepożądanych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu preparatu zawierającego dutasteryd pochodzą z raportów spontanicznych i dlatego nie można określić rzeczywistej częstości występowania tych zdarzeń. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem monoterapii dutasterydem zaliczono wystąpienie reakcji alergicznych takich jak: wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk oraz obrzęk naczynioruchowy.

Tamsulozyna w monoterapii

W ChPL dla preparatu Duodart® zamieszczono informacje na temat częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tamsulozyny w monoterapii w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Zdarzenia niepożądane oraz kategorie ich występowania wymienione w poniższej tabeli oparte są na informacjach dostępnych w domenie publicznej. Częste i niezbyt częste zdarzenia niepożądane są zgodne z informacjami zidentyfikowanymi w badaniach klinicznych, a kategorie częstości zasadniczo odpowiadają częstości większej niż dla placebo. Rzadkie oraz bardzo rzadkie reakcje są zgodne z informacjami zidentyfikowanymi po wprowadzeniu preparatu zawierającego tamsulozynę do obrotu, a kategorie częstości odpowiadają częstości zgłaszania.

Tabela 95.
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tamsulozyny w monoterapii zamieszczone w ChPL dla preparatu Duodart® [6]

| Układ/narząd/zdarzenia niepożądane | Kategoria częstości występowania | | | |
|---|-------------------------------------|---|---|---|
| | Często ($\geq 1/100$ < 1/10) | Niezbyt często ($\geq 1/1000$ < 1/100) | Rzadko ($\geq 1/10000$ < 1/1000) | Bardzo rzadko ($< 1/10000$) łącznie z pojedynczymi przypadkami |
| Zaburzenia pracy serca | - | Kołatanie serca | - | - |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | - | Zaparcia Biegunki Nudności Wymioty | - | - |
| Zaburzenia o charakterze ogólnym oraz miejscowym w tym również odczyny skórne | - | Oslabienie | - | - |
| Zaburzenia ze strony układu nerwowego | Zawroty głowy | Ból głowy | Omdlenia | - |
| Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi | - | Zaburzenia ejakulacji | - | Priapizm |
| Zaburzenia oddechowe, ze strony klatki piersiowej oraz śródpiersia | - | Nieżyt nosa | - | - |
| Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej | - | Wysypka Świąd skóry Pokrzywka | Obrzęk naczynioruchowy | - |
| Zaburzenia naczyniowe | - | Hipotonia ortostatyczna | - | - |

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem monoterapii przy udziale tamsulozyny należą zawroty głowy.

Ponadto podczas obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (*intraoperative floppy iris syndrome*). Powyższe zdarzenie niepożądane występuje w czasie operacji usunięcia zaćmy i jest związane ze stosowaniem leków blokujących receptory α -1-adrenergiczne m.in. tamsulozyny, doksazosyny i innych.

10.1. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [21], *European Medicines Agency* [2], *Food and Drug Administration* [3] oraz internetowych baz danych: *Double Check MD* (www.doublecheckmd.com) [4], *RX List – The Internet Drug Index* (www.rxlist.com) [5] zidentyfikowano jedynie informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji zbieżne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart®.

10.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasterynu w skojarzeniu z tamsulozyną w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu, autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć ocenę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z randomizowanego badania *SMART-1* (*Barkin 2003, ARI40002*), w którym poddano ocenie zastosowanie terapii skojarzonej z udziałem dutasterynu oraz tamsulozyny w leczeniu pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Powyższa publikacja nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu ze względu na nieadekwatny projekt badania. Przez pierwsze 24 tygodnie leczenia następującego po okresie *run-in* wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie terapię skojarzoną (brak grupy kontrolnej). Dopiero po tym okresie następował 12-tygodniowy okres, w którym porównywano dwie grupy terapeutyczne: DUT+TAM vs DUT+PL. Należy jednak podkreślić, iż głównym celem badania było sprawdzenie czy w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem progresji BPH z powodu powiększonego gruczołu krokowego, przyjmujących leczenie skojarzone (DUT+TAM), wycofanie tamsulozyny spowoduje stopniowe pogorszenie objawów LUTS, nie zaś bezpośrednie porównanie dwóch schematów leczenia. Stąd brak fazy *wash-out* przed przeprowadzeniem randomizacji, która pozwoliłaby na całkowite wyeliminowanie wpływu tamsulozyny na oceniane w badaniu punkty końcowe. Zasadnym jest jednak umieszczenie powyższej próby klinicznej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ze względu na zidentyfikowanie dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Dodatkowo zidentyfikowano 3 badania typu RCT (*Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012*), w których stosowane jest leczenie skojarzone dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę + tamsulozyna w dawce 0,2 mg/dobę. Dawka tamsulozyny nie jest zgodna z ChPL dla preparatu Duodart® jednakże ze względu na ograniczoną liczbę badań oceniających efektywność kliniczną dutasterynu stosowanego w skojarzeniu z tamsulozyną zdecydowano o przedstawieniu ww. badań w niniejszym rozdziale.

10.2.1. Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasterynu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę

10.2.1.1. SMART-1 [7, 8]

Badanie *SMART-1* jest randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym (*podtyp II A*) z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*). Próba kliniczna *SMART-1* składała się z 4 faz: przez 4 tygodnie fazy wstępnej (*run-in*) pacjenci włączeni do badania przyjmowali placebo, następnie przez kolejne 24 tygodnie wszyscy pacjenci przyjmowali dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną. W trzeciej fazie badania pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji do dwóch grup: DUT+TAM (dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną) oraz do grupy DUT+PL (dutasteryd plus placebo). A zatem analizowano wyniki pacjentów, którzy otrzymywali dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 36 tygodni vs grupa chorych, która otrzymywała dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 24 tygodni, a następnie przez kolejne 12 tyg. otrzymywała już sam dutasteryd. W ostatniej fazie badania przez okres 1 tygodnia pacjenci z obu grup terapeutycznych przyjmowali placebo w celu monitorowania efektu odbicia po odstawieniu tamsulozyny w grupie pacjentów leczonych przez 36 tygodni terapią skojarzoną.

Poza publikacją *Barkin 2003* opisującą badanie *SMART-1* odnaleziono także protokół do włączonego badania: *ARI40002*, w którym poza wymienionymi fazami badania dodatkowo analizowano skuteczność i bezpieczeństwo podawanych substancji po 16-tygodniowym okresie *follow-up* od czasu zakończenia leczenia. Protokół pochodzi ze strony: www.gsk-clinicalstudyregister.com.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania *SMART-1*.

Tabela 96.
Charakterystyka badania (*SMART-1*)

| Badanie | | SMART-1 |
|---------------------|--|---|
| Ocena w skali Jadad | | 3* |
| Liczba ośrodków | | 32, na terenie: Kanady, Niemiec, Holandii, Portugalii, Rosji i Wielkiej Brytanii |
| Metodyka | typ badania | badanie składało się z 4 faz: I-single-blind, single-arm (4 tygodnie), II – single-blind, single-arm (24 tygodnie), III- double-blind RCT (24 tygodnie), IV-single-blind (1 tydzień) |
| | randomizacja | zastosowano, nie przedstawiono opisu metody* |
| | zaślepienie | podwójne (ang. <i>double-blind</i>)* |
| | hipoteza badawcza | nie podano, badanie zaprojektowano w celu sprawdzenia czy w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem progresji BPH z powodu powiększonego gruczołu krokowego, przyjmujących leczenie skojarzone (DUT+TAM) wycofanie tamsulozyny spowoduje pogorszenie objawów LUTS |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> wiek > 45 lat; zdiagnozowany łagodny rozrost gruczołu krokowego, z objawami LUTS w stopniu umiarkowanym lub ciężkim; | |

| Badanie | | SMART-1 |
|---|--------------------|---|
| | wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> liczba punktów w skali IPSS ≥ 12; objętość gruczołu krokowego $\geq 30 \text{ cm}^3$. stężenie PSA $< 1,5 \text{ ng/ml}$ lub $> 10 \text{ ng/ml}$. |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | przed fazą double-blind utracono 22 pacjentów, zaś łącznie w całym badaniu 29 pts |
| Oceniane punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia objawów w skali IPSS; zmiana samopoczucia w odniesieniu do wizyty w 24 tygodniu badania; bezpieczeństwo. |
| Populacja ITT | | zachowana w ocenie bezpieczeństwa |
| Źródła finansowania | | bd |
| Publikacje do badania | | <i>Barkin 2003, protokół badania ARI40002 z rejestru badań klinicznych GSK</i> |

*Dotyczy II fazy badania.

Do badania SMART -1 włączono pacjentów powyżej 45 roku życia ze zdiagnozowanym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) z objawami ze strony dróg moczowych w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. Kryteria włączenia obejmowały liczbę punktów w skali IPSS ≥ 12 oraz objętość gruczołu krokowego $\geq 30 \text{ cm}^3$ potwierdzoną badaniem DRE (*digital rectal examination*). Kryterium wykluczenia pacjentów z badania było stężenie PSA w osoczu $< 1,5 \text{ ng/ml}$ lub $> 10 \text{ ng/ml}$.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 97.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (SMART-1)

| Parametr | SMART-1 (II A) | |
|--|----------------|------------|
| | DT36 | DT24 + D12 |
| Liczba pacjentów, N | 164 | 163 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 67,6 (7,1) | 66,9 (7,5) |
| IPSS, średnia (SD) | 16,4 (5,8) | 16,5 (5,2) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 4,3 (2,2) | 4,3 (2,3) |

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, że populacje wyjściowe w obu analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Poniżej zamieszczono charakterystykę interwencji zastosowaną w badaniu SMART-1.

Tabela 98.
Charakterystyka interwencji (SMART-1)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Czas trwania leczenia |
|-----------------------|-------------|--|-----------------------|
| SMART-1 (II A) | DT36 | Dutasteryd podawany doustnie raz dziennie w dawce 0,5 mg oraz tamsulozyna podawana również doustnie raz dziennie w dawce 0,4 mg | 36 tyg. 52 tyg.* |
| | DT24 + D12 | Dutasteryd podawany doustnie raz dziennie w dawce 0,5 mg oraz tamsulozyna podawana również doustnie w dawce 0,4 mg raz dziennie przez 24 tygodnie, następnie dutasteryd w dawce 0,5 mg oraz placebo o wyglądzie tamsulozyny przez kolejnych 12 tygodni | |

*Dla 52 tygodni terapii przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a zatem zachowano analizę ITT. Obliczenia wykonano jedynie dla okresu pomiędzy 24 a 52 tygodniem lub 24 a 36 tygodniem (czyli dla okresu po randomizacji), w miarę dostępności danych dla poszczególnych punktów końcowych.

10.2.1.1.1 Rezygnacje z badania ogółem

W badaniu SMART-1 umieszczono informacje na temat liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia po 24, 36 oraz 52 tygodniach terapii.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 99.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem; DT36 vs DT24 + D12 (SMART-1)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n*(%) | OR^^ (95% CI) |
|-----------------------|-------------------|------------------|------|-----------|--------------------------|
| SMART-1 (II A) | DT36 | 24 tyg. | 327^ | 21 (6,4) | - |
| | DT24 + D12 | | | | |
| | DT36 | 36 tyg. | 164 | 15 (9) | - |
| | DT24 + D12 | | | | |
| | DT36 | 52 tyg. | 164 | 20 (12)** | - |
| | DT24 + D12 | | | | |
| | DT36 | 24-52 tydz. | 164 | 10 (6,1)* | 3,46 (0,87; 19,88) |
| | DT24 + D12 | | | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dane zaczerpnięte z protokołu ARI40002.^Przedstawiono łączny wynik dla obu grup, ze względu na fakt, iż przez pierwsze 24 tyg. wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną (DUT+TAM).^Obliczenia wykonano jedynie dla okresu pomiędzy 24 a 52 tyg. badania (po randomizacji).

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż po 24- i 36-tygodniowym okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był zbliżony w obu grupach

terapeutycznych. Po 52 tygodniach obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był nieznacznie wyższy w grupie DT36 (12%) w porównaniu do grupy DT24 + D12 (9%).

10.2.1.1.2 Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *SMART-1* zamieszczono także informację na temat liczb i odsetków pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100.

Liczy i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; DT36 vs DT24 + D12 (*SMART-1*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n* (%) |
|-----------------------|-------------------|------------------|-----|--------|
| SMART-1 (II A) | DT36 | 52 tyg. | 164 | 7 (4) |
| | DT24 + D12 | | 163 | 7 (4) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Po 52 tygodniach okresu obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był równy 4% w obu analizowanych grupach terapeutycznych.

10.2.1.1.3 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *SMART-1* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101.

Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; DT36 vs DT24 + D12 (*SMART-1*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR ^{^^} (95% CI) |
|-----------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------|---------------------------|
| SMART-1 (II A) | DT36 | 24 tyg. | 327 [^] | 10*(3,1)* | - |
| | DT24 + D12 | | | | |
| | DT36 | 24-36 tyg. | 164 | 32 (20) | 0,70 (0,40; 1,22) |
| | DT24 + D12 | | 163 | 42 (26) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.[^]Przedstawiono łączny wynik dla obu grup, ze względu na fakt, iż przez pierwsze 24 tyg. wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną (DUT+TAM).^{^^}Obliczenia wykonano jedynie dla okresu pomiędzy 24 a 52 tyg. (po randomizacji).

Obliczony iloraz szans dla punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem wynosi 0,7 (95% CI: 0,40; 1,22). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

10.2.1.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *SMART-1* przedstawiono liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 102.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; DT36 vs DT24 + D12 (SMART-1)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%)* |
|-------------------|-------------|------------------|-----|--------|
| SMART-1 (II A) | DT36 | 36 tyg. | 164 | 7 (4) |
| | DT24 + D12 | | 163 | 3 (2) |
| | DT36 | 52 tyg. | 164 | 10 (6) |
| | DT24 + D12 | | 163 | 5 (3) |

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno po 36, jak i 52 tygodniach leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane były nieznacznie wyższe w grupie pacjentów DT36 – odpowiednio 4% i 6% w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie DT24 + D12 – odpowiednio 2% i 3%.

10.2.1.1.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Autorzy badania SMART-1 zamieścili informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 2% w którejkolwiek z analizowanych grup. W analizie przedstawiono jedynie wyniki dla okresu 0-24 tyg. podczas którego wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną, oraz dla okresu pomiędzy 24 a 36 tygodniem (po randomizacji), dla którego przedstawiono analizę statystyczną.

Tabela 103.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane, DT36 vs DT24 + D12 (SMART-1)

| Zdarzenie niepożądane | SMART-1 | | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|-----------------------------------|
| | 24 tyg.^ | | 24 -36 tyg. | | |
| | DT36 N=164 | DT24 + D12 N=163 | DT36 N=164 | DT24 + D12 N=163 | OR^^ (95% CI) |
| Zaburzenia ejakulacji, n*(%) | 22 (6,7)* | | 2 (1) | 3 (2) | 0,66 [§] (0,11; 3,87) |
| Spadek libido, n*(%) | 17 (5,2)* | | 2 (1) | 3 (2) | 0,66 [§] (0,11; 3,87) |
| Zaburzenia erekcji, n*(%) | 12 (3,7)* | | 2 (1) | 2 (1) | 0,99 [§] (0,14; 7,12) |
| Dysuria, n*(%) | 3 (0,92)* | | 3 (2) | 3 (2) | 0,99 (0,07; 13,86) |
| Infekcje dróg moczowych, n*(%) | - | | 0 (0) | 3 (2) | 0,13 [§] (0,01; 1,29) |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe, n*(%) | 13 (4,0)* | | 3 (2) | 3 (2) | 0,99 (0,07; 13,86) |

| Zdarzenie niepożądane | SMART-1 | | | | |
|---|----------------------|---------------------|---------------|---------------------|------------------------------|
| | 24 tyg. [^] | | 24 -36 tyg. | | |
| | DT36 N=164 | DT24 + D12 N=163 | DT36 N=164 | DT24 + D12 N=163 | OR ^{^^} (95% CI) |
| Infekcje wirusowe układu oddechowego, n* (%) | | - | 3 (2) | 3 (2) | 0,99 (0,07; 13,86) |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.[^]Przedstawiono łączny wynik dla obu grup, ze względu na fakt, iż przez pierwsze 24 tyg. wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną (DUT+TAM).[^]Obliczono metodą Peto.
^{^^}Obliczenia wykonano jedynie dla okresu pomiędzy 24 a 36 tyg.(po randomizacji).

Przedstawione powyżej dane wskazują, iż nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zastosowania terapii dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną przedstawionej w próbie klinicznej SMART-1 można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji był dobry, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska. Należy podkreślić, iż w ocenie powyższej próby klinicznej, po zastosowaniu terapii z udziałem dwóch substancji czynnych: dutasterydu oraz tamsulozyny obserwujemy wystąpienie dodatkowych zdarzeń niepożądanych (nieuwzględnionych w analizie głównej niniejszego raportu) takich jak: apatia i zmęczenie, dysuria, przerywany strumień moczu, infekcje moczowe, bóle mięśniowo-szkieletowe, infekcje wirusowe układu oddechowego. Ważnym jest jednak fakt, iż brak identyfikacji powyższych zdarzeń niepożądanych w oparciu o wyniki próby klinicznej *CombAT* może być spowodowany faktem, iż oceniane zdarzenia niepożądane występowały bardzo rzadko (< 1%) i nie zostały poddane analizie.

Należy wyraźnie podkreślić, iż uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne porównanie obu interwencji (DUT+TAM vs DUT) ze względu na fakt, iż przed procesem losowej alokacji do grup terapeutycznych wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną. Ze względu na cel badania autorzy nie zastosowali fazy *wash-out*, która pozwoliłaby na wyeliminowanie efektu działania tamsulozyny w drugim etapie badania, w grupie przyjmującej dutasteryd w monoterapii.

10.2.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,2 mg/dobę

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne *Hong 2010* [22], *Joo 2012* [23], *Lee 2012* [24], w których stosowano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,2 mg. Dawka tamsulozyny jest zaniżona w porównaniu do dawki tamsulozyny stosowanej w ramach preparatu Duodart® jednakże ze względu na ograniczoną liczbę badań dotyczących stosowania ww. terapii zdecydowano o ich przedstawieniu w niniejszym dokumencie. Zestawiono wyniki dotyczące poszczególnych grup terapeutycznych uwzględnianych w poszczególnych badaniach, bez analizy statystycznej.

Należy nadmienić, iż tamsulozyna w dawce 0,2 mg/dobę jest zalecana przez Japońskie Towarzystwo Urologiczne JUA (*Japanease Urological Asociation*) pacjentom z umiarkowanymi do ciężkich objawami LUTS.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych w niniejszym rozdziale badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104.
Charakterystyka badań (Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012)

| Badanie | | Hong 2010 (II A) | Joo 2012 (II A) | Lee 2012 (II A) |
|---|--------------------------|--|---|--|
| Ocena w skali Jadad | | 2 | 3 | 3 |
| Liczba ośrodków | | 1, na terenie Korei | 7, na terenie Korei | 1, na terenie Korei |
| Metodyka | typ badania | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). |
| | randomizacja | zastosowano, nie podano opisu metody | generowany komputerowo schemat randomizacji | generowany komputerowo schemat randomizacji |
| | zaślepienie | nie podano informacji | brak, badanie typu <i>open-label</i> | brak, badanie typu <i>open-label</i> |
| | hipoteza badawcza | nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania 0,2 mg tamsulozyny oraz połączenia 0,2 mg tamsulozyny i 0,5 mg dutasteredu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. | nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania 0,2 mg tamsulozyny oraz połączenia 0,2 mg tamsulozyny i 0,5 mg dutasteredu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. | nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania terapii duta sterydem 0,5 mg w połączeniu z tamsulozyną 0,2 mg oraz monoterapii duta sterydem 0,5 mg u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | 13 pacjentów: nie stosowanie się do zaleceń (4 pts), utrata z okresu obserwacji (3 pts), niekompletność danych (1 pts), inne (5 pts) | 23 pacjentów: decyzja o przerwaniu terapii (8 pts), zmiana terapii na interwencję chirurgiczną (5 pts), zdarzenia niepożądane (10 pts). | 22 w I fazie badania: utrata z okresu obserwacji (14 pts), odmowa udziału w badaniu (5 pts), przerwanie terapii skojarzonej (2 pts), inne (1 pts); 17 pacjentów w II fazie badania: utrata z okresu obserwacji (10 pts), odmowa udziału w badaniu (7 pts). |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu testosteronu; • zmiana BMI (<i>body mass index</i>); • bezpieczeństwo. | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali <i>Boyarsky'ego</i>; • zmiana wartości maksymalnego przepływu cewkowego; • zmiana stężenia PSA; • objętość gruczołu krokowego; • bezpieczeństwo. | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS • jakość życia; • zmiana wartości maksymalnego przepływu cewkowego; • objętość gruczołu krokowego; • bezpieczeństwo. |

| Badanie | Hong 2010 (II A) | Joo 2012 (II A) | Lee 2012 (II A) |
|------------------------------|------------------|-----------------|--|
| Populacja ITT | nie zachowana* | nie zachowana* | zachowana w ocenie bezpieczeństwa, nie zachowana w ocenie skuteczności |
| Źródła finansowania | GlaxoSmithKline | nie podano | fundusz badawczy Hanyang University |
| Publikacje do badania | Hong 2010 | Joo 2012 | Lee 2012 |

*Za wyjątkiem oceny rezygnacji z badania.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych badań oraz szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych w ww. badaniach.

Tabela 105.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012)

| Kryteria | Hong 2010 (II A) | Joo 2012 (II A) | Lee 2012 (II A) |
|-----------------------------|---|--|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> wiek 45 – 75 lat; umiarkowane i ciężkie objawy LUTS związane z BPH (IPSS > 7 i maksymalny przepływ cewkowy < 15 ml/s; objętość gruczołu krokowego ≥ 30 ml (w badaniu TRUS); stężenie PSA < 10 ng/ml; brak stwierdzonego klinicznie raka prostaty (na podst. badania DRE lub TRUS). | <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 40 lat; zdiagnozowany łagodny rozrost gruczołu krokowego; liczba punktów w skali IPSS ≥ 13; maksymalny przepływ cewkowy 4 – 15 ml/s przy maksymalnej wydalonej objętości moczu ≥ 150 ml. | <ul style="list-style-type: none"> liczba punktów w skali IPSS 8 - 19; objętość gruczołu krokowego ≥ 25 ml. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> jakikolwiek nowotwór w wywiadzie; wcześniejsze leczenie z użyciem 5ARI lub innych leków hormonalnych; zaburzenia hormonalne; przewlekłe nadużywanie alkoholu; leczenie otyłości, obecnie lub w wywiadzie; | <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego; zdiagnozowany rak prostaty, rak pęcherza moczowego lub inna postępująca choroba mogąca być przyczyną LUTS; objętość moczu zalegającego > 200 ml. | <ul style="list-style-type: none"> infekcje dróg moczowych; cukrzyca; zaburzenia neurologiczne; zabieg chirurgiczny w obrębie dróg moczowych; stężenie PSA ≥ 10 ng/ml; objętość moczu zalegającego po mikcji > 150 ml. |

Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego – analiza efektywności klinicznej

| Kryteria | Hong 2010 (II A) | Joo 2012 (II A) | Lee 2012 (II A) |
|----------|--|-----------------|-----------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia psychiczne w wywiadzie; przebycie zabiegu chirurgicznego lub pozostawanie w wleczeniu szpitalnym > 15 dni w roku poprzedzającym włączenie do badania. | | |

Tabela 106.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012)

| Parametr | Hong 2010* | | | Joo 2012* | | Lee 2012* | |
|---|------------|------------|-------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | TAM 0,2 mg | DUT 0,5 mg | TAM 0,2 mg + DUT 0,5 mg | TAM 0,2 mg | TAM 0,2 mg + DUT 0,5 mg | TAM 0,2 mg + DUT 0,5 mg | DUT 0,5 mg |
| Liczba pacjentów, N | 37 | 33 | 37 | 95 | 98 | 36 | 33 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 65,7 (8,5) | 67,5 (4,9) | 66,6 (7,1) | 65,79 (8,87) | 65,58 (7,77) | 66,92 (7,52) | 69,09 (8,23) |
| Średnia objętość gruczołu krokowego, ml (SD) | bd | bd | bd | 36,63 (13,16) | 37,26 (13,22) | 38,43 (13,01) | 42,65 (12,42) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 2,6 (2,3) | 3,2 (4,3) | 3,0 (3,9) | 1,70 (1,23) | 1,77 (1,40) | 2,15 (0,40 – 3,97)^ | 4,10 (0,43 – 9,90)^ |
| IPSS, średnia (SD) | bd | bd | bd | 19,95 (5,54) | 19,94 (6,14) | 14,69 (4,53) | 15,85 (5,08) |
| Średnia wartość Q_{max} mL/s (SD) | bd | bd | bd | 11,32 (5,77) | 11,13 (5,08) | 3,92 (0,97) | 3,42 (1,32) |

*Przedstawiono charakterystykę pacjentów: uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (Hong 2010, Joo 2012), którzy ukończyli badanie (Lee 2012).^Wynik przedstawiono w postaci średniej (zakres).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w poszczególnych próbach klinicznych.

Tabela 107.
Charakterystyka interwencji (Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Forma podania leku | Okres leczenia |
|------------------|----------------|---|----------------------|------------------|
| Hong 2010 | TAM | 0,2 mg/d | doustnie, 1 raz/dobę | 12 msc |
| | DUT | 0,5 mg/d | | |
| | DUT+TAM | 0,2 mg/d + 0,5 mg/d | | |
| Joo 2012 | TAM | 0,2 mg/d | doustnie, 1 raz/dobę | 12 msc |
| | DUT+TAM | 0,2 mg/d + 0,5 mg/d | | |
| Lee 2012 | DUT+TAM | TAM 0,2 mg/d + DUT 0,5 mg/d | doustnie, 1 raz/dobę | 72 tyg. |
| | DUT | TAM 0,2 mg/d + DUT 0,5 mg/d w pierwszej fazie, TAM 0,2 mg/d w drugiej fazie | | 48 tyg + 24 tyg. |

W badaniu *Hong 2010* udział wzięło 120 pacjentów w wieku 45 – 75 lat ze zdiagnozowanym przerostem gruczołu krokowego, którzy przed przystąpieniem do terapii zostali poddani następującym procedurom: wywiad lekarski, określenie BMI, wyznaczenie stężenia testosteronu i PSA w surowicy krwi, badania określające stopień zaawansowania BPH takie jak uroflometria, wyznaczenie objętości moczu zalegającego oraz objętości stercza, wypełnienie kwestionariusza IPSS. Wszystkie próbki krwi były pobierane w porze między 7:30 a 10:00. Wizyty kontrolne były powtarzane co 3 miesiące.

Badanie *Joo 2012* przeprowadzono pomiędzy czerwcem 2008 r. a marcem 2010 r., na populacji 216 pacjentów ze zdiagnozowanym BPH, którzy przed przystąpieniem do terapii zostali poddani następującym badaniom: określenie objętości gruczołu krokowego oraz objętości strefy przejściowej TZV (ang. *transition zone volume*), uroflometrii oraz wyznaczeniu objętości moczu zalegającego. Badania te zostały powtórzone po 12 miesiącach leczenia. Dodatkowo przed przystąpieniem do badania oraz po zakończeniu terapii pacjenci wypełniali kwestionariusze IPSS, IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*), MSHQ (ang. *Male Sexual Health Questionnaire*). Pacjenci zostali również zobligowani do uczestnictwa w wizytach kontrolnych co 3 m-sce.

W badaniu *Lee 2012* łącznie udział wzięło 108 pacjentów, którzy między kwietniem 2008 r. a grudniem 2010 r. zgłosili się do kliniki urologicznej z powodu objawów LUTS/BPH. Po 2-tygodniowej fazie screeningu pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali poddani 48-tygodniowej terapii skojarzonej, w trakcie której raz dziennie przed snem przyjmowali doustnie 0,2 mg tamsulozyny oraz 0,5 mg duta sterydu. Co 12 tyg. pacjenci byli poddawani badaniom kontrolnym oraz wypełniali kwestionariusz IPSS. W kolejnej, 24-tygodniowej fazie badania pacjenci

zostali losowo przydzieleni do 2 grup, z których pierwsza kontynuowała dotychczasowe leczenie, a druga przyjmowała 0,5 mg dutasterydu w monoterapii.

10.2.2.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa

10.2.2.1.1 Rezygnacja z badania

W analizowanych badaniach zamieszczono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych

| Rezygnacja z badania | Hong 2010 | Joo 2012 | Lee 2012 |
|--------------------------------|-----------|-----------|--|
| | N=120 | N=216 | N ¹ =108, N ² =86 |
| ogółem | 13 (10,6) | 23 (10,6) | 22 ¹ (20,4) 17 ² (20,9) |
| z powodu zdarzeń niepożądanych | 0 (0) | 10 (4,6) | 0 (0) |

¹Dotyczy I etapu badania badania.²Dotyczy II etapu badania.

Wśród zdarzeń niepożądanych będących przyczyną rezygnacji pacjentów z badania *Joo 2012* autorzy wymieniają: zaburzenia erekcji lub wsteczną ejakulację (5 pts), nadciśnienie ortostatyczne (4 pts), niestrawność (1 pts).

10.2.2.1.2 Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.

Tabela 109
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (*Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012*)

| Zdarzenia niepożądane | Hong 2010 | Joo 2012 | | Lee 2012 | |
|---------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | N=107 [^] | TAM N=95 | DUT+TAM N=98 | I faza N=108 | II faza N=86 |
| Ogółem, n (%) | bd | bd | | 8 (7,4) | 5 (5,8) |
| Zaburzenia erekcji, n (%) | 8*(7,5) | 3 (3,2) | 8 (8,2) | 1 (0,9)* | 0 (0) |
| Spadek libido n (%) | 6*(5,6) | 4 (4,2) | 9 (9,2) | 5 (4,6)* | 2 (2,3)* |

| Zdarzenia niepożądane | Hong 2010 | Joo 2012 | | Lee 2012 | |
|------------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | N=107 [^] | TAM N=95 | DUT+TAM N=98 | I faza N=108 | II faza N=86 |
| Zaburzenia ejakulacji, n (%) | 8*(7,5) | 8 (8,4) | 9 (9,2) | 2 (1,9)* | 2 (2,3)* |
| Zawroty głowy, n (%) | bd | 2 (2,1) | 3 (3,1) | bd | |

[^]W publikacji przedstawiono wyniki ogółem, dla całej populacji uwzględnionej w badaniu.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badań *Hong 2010* oraz *Joo 2012* przedstawili informację, iż nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Ponadto w ww. badaniach nie zarejestrowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

10.3. Analiza bezpieczeństwa stosowania monoterapii dutasterydem na podstawie badań randomizowanych, post-marketingowych oraz retrospektywnych

10.3.1.1. ARI40001 – open label [9]

Odnalezione badanie *ARI40001 open-label* jest przedłużeniem głównego badania *ARI40001*. Celem fazy *extension* powyższego badania była ocena bezpieczeństwa leku w długim okresie czasu.

Po zakończeniu 12-miesięcznego okresu leczenia, w trakcie którego część pacjentów przyjmowała dutasteryd, natomiast część finasteryd, pacjentów włączono do kolejnej fazy badania, w której każdy z pacjentów przyjmował dutasteryd w dawce 0,5 mg przez okres 24 miesięcy. W niniejszym rozdziale uwzględniono dane dotyczące fazy *extension*, do której włączono łącznie 448 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę analizowanego badania.

Tabela 110.
Charakterystyka badania *ARI40001- open label*

| Badanie | | <i>ARI40001 open-label</i> |
|---------------------|--------------|--|
| Ocena w skali Jadad | | nie dotyczy |
| Liczba ośrodków | | 36 ośrodków na terenie 8 krajów: Brazylia, Kanada, Czechy, Meksyk, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Ukraina |
| Metodyka | typ badania | faza <i>extension</i> badania typu RCT |
| | randomizacja | nie zastosowano |
| | zaślepienie | brak, badanie typu <i>open-label</i> |

| Badanie | | ARI40001 open-label |
|---|--------------------------|---|
| | hipoteza badawcza | fazę <i>extension</i> zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dutasterytu w monoterapii |
| Kryteria | włączenia | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; zdiagnozowany BPH; liczba punktów w skali AUA-SI ≥ 12; przepływ cewkowy ≤ 15 ml/s; objętość gruczołu krokowego ≥ 30 cm³. |
| | wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> objętość moczu zalegającego > 250 ml; stężenie PSA: 1,5 ng/ml lub > 10 ng/ml. |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | przed zakończeniem fazy open-label utracono łącznie 77 pacjentów (17,2%), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych (7,6%) |
| Oceniane punkty końcowe | | bezpieczeństwo (w tym zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane) |
| Interwencja | | dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę przez okres 24 miesięcy; |
| Populacja ITT | | w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do fazy <i>extension</i> |
| Źródła finansowania | | bd |
| Publikacje do badania | | protokół badania ARI40001-open label z rejestru badań klinicznych GSK |

W tabeli poniżej przedstawiono krótką charakterystykę pacjentów włączonych do fazy *open-label*.

Tabela 111.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (ARI40001- open label)

| Parametr | ARI40001 open-label | |
|------------------------------------|---------------------|--------------|
| | DUT/DUT* | FIN/DUT** |
| Liczba pacjentów, N | 222 | 226 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 67,0 (7,36) | 62,0 (7,21) |
| Waga w kg, średnia (SD) | 79,2 (12,6) | 78,6 (12,12) |
| Rasa biała, n(%) | 201 (90,5) | 200 (88,5) |

*Pacjenci przyjmujący dutasteryd w I fazie badania.**Pacjenci przyjmujący finasteryd w I fazie badania.

Poniżej w tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 112.
Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane (ARI40001-open-label)

| Zdarzenie niepożądane | DUT/DUT N = 222 n (%) [liczba przypadków zdarzeń niepożądanych, uznanych za związane z interwencją] | FIN/DUT N = 226 n (%) [potwierdzone medycznie powiązanie z przyjętą interwencją] | OR (95% CI) |
|---|---|---|---------------------|
| Ciężkie | 21 (9,0) [2] | 26 (12,00) [1] | 0,80 (0,42; 1,54) |
| Ogółem | 100 (45) | 100 (44) | 1,03 (0,70; 1,53) |
| Nadciśnienie | 14 (6,0) | 15 (7,0) | 0,95 (0,41; 2,16) |
| Infekcje wirusowe układu oddechowego | 9 (4,0) | 6 (3,0) | 1,55 (0,48; 5,38) |
| Zaburzenia erekcji | 8 (4,0) | 6 (3,0) | 1,37 (0,41; 4,87) |
| Krwawienie z dróg moczowych | 8 (4,0) | 6 (3,0) | 1,37 (0,41; 4,87) |
| Bóle mięśniowo- szkieletowe | 7 (3,0) | 9 (4,0) | 0,79 (0,24; 2,42) |
| Bóle stawów | 7 (3,0) | 2 (<1,0) | 3,65 (0,68; 36,26) |
| Bóle w okolicy brzuszej | 6 (3,0) | 4 (2,0) | 1,54 (0,36; 7,53) |
| Nudności i wymioty | 5 (2,0) | 1 (<1,0) | 5,18 (0,57; 246,27) |
| Zaburzenia gospodarki lipidowej | 5 (2,0) | 8 (4,0) | 0,63 (0,16; 2,22) |
| Zawał mięśnia serca | 5 (2,0) | 2 (<1,0) | 2,58 (0,42; 27,32) |
| Zawroty głowy | 5 (2,0) | 2 (<1,0) | 2,58 (0,42; 27,32) |
| Wirusowe infekcje ucha, gardła oraz nosa | 6 (3,0) | 9 (4,0) | 0,70 (0,19; 2,15) |
| Ból głowy | 4 (2,0) | 6 (3,0) | 0,67 (0,14; 2,88) |
| Dusznicza bolesna | 4 (2,0) | 5 (2,0) | 0,81 (0,16; 3,82) |
| Obniżone libido | 0 (0,0) | 5 (2,0) | 0,10 (0,01; 1,84)^ |
| Wysypka skórna | 0 (0,0) | 4 (2,0) | 0,13 (0,01; 2,38)^ |

^Obliczone zmodyfikowaną metodą M-H z korektą pól zerowych.*Pacjenci przyjmujący dutasteryd w I fazie badania.**Pacjenci przyjmujący finasteryd w I fazie badania.

Częstość występowania infekcji wirusowych dróg oddechowych, zaburzeń erekcji, krwawienia z dróg moczowych, bólu w okolicy brzusznej, nudności i wymiotów oraz zawału mięśnia sercowego a także zawrotów głowy była nieznacznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących DUT/DUT porównaniu do grupy DUT/FIN jednakże uzyskane różnice są nieistotne statystycznie. Pozostałe zdarzenia niepożądane takie jak: nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej, ból głowy,

obniżenie libido, dusznica bolesna, wysypka skórna oraz infekcje ucha, gardła oraz nosa występowały częściej w grupie chorych stosujących DUT/FIN. Uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Łączna liczba przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które zostały określone jako związane z zastosowanym leczeniem wynosiła 3, z czego jeden, tj. zator miał miejsce w grupie chorych leczonych FIN/DUT natomiast dwa kolejne tj. zawał mięśnia sercowego (1) oraz wrzody żołądka i jelit (1) w grupie leczonych DUT/DUT. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie przekraczała jednego procenta w obydwu grupach. Łącznie u ośmiu pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które doprowadziło do zgonu pacjenta. Były to posocznica, zawał mięśnia sercowego, rak prostaty, rak płuc, pancytopenia, uraz głowy, neutropenia, dusznica bolesna.

10.3.1.2. ARIA3001, ARIA3002 oraz ARIB3003 [12-17]

Badania *ARIA3001*, *ARIA3002*, *ARIB3003* po zakończeniu 24 miesięcznej, właściwej fazy zostały wydłużone o 24-miesięczną fazę *extension*, w celu zbadania długookresowego bezpieczeństwa stosowania dutasteredu.

Do fazy *extension (open label)* włączono pacjentów, którzy ukończyli fazę *double-blind*. Zarówno pacjenci poddani aktywnej interwencji w trakcie pierwszej fazy (DUT) jak i uczestnicy przyjmujący placebo (PL) w trakcie pierwszych 24 miesięcy badania, w fazie *extension* przyjmowali dutasteryd w dawce 0,5 mg/d. Do fazy *extension* wszystkich trzech badań włączono w sumie 2340 pacjentów, spośród których około 70% ukończyło badanie. Analiza została przeprowadzona dla populacji pacjentów włączonych do fazy *open label*, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). Ze względu na fakt, iż przedmiot analizy w niniejszym rozdziale stanowi dutasteryd, zdecydowano o przedstawieniu wyników jedynie dla *fazy extension* wymienionych badań.

Szczegółowe informacje dotyczące faz *extension* analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 113.
Charakterystyka badania – faza *extension* (*ARIA3001*, *ARIA3002*, *ARIB3003*)

| Badanie | | <i>ARIA3001</i> | <i>ARIA3002</i> | <i>ARIB3003</i> |
|---------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Ocena w skali Jadad | | nie dotyczy | | |
| Liczba ośrodków | | 76 ośrodków na terenie USA | 66 ośrodków na terenie USA | 121 ośrodków na terenie 16 krajów |
| Metodyka | typ badania | faza <i>extension</i> do badania RCT | | |
| | randomizacja | nie zastosowano | | |
| | zaślepienie | brak, badania typu <i>open-label</i> | | |

| Badanie | ARIA3001 | ARIA3002 | ARIB3003 |
|---|--|--|--|
| hipoteza badawcza | nie podano, badania zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa stosowania dutasterytu w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w długim okresie obserwacji | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, którzy ukończyli trwającą 24 miesiące fazę <i>double-blind</i> badania RCT | | |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | 259*(32,2)* | 221*(28,9)* | 193*(25,1)* |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo; objętość gruczołu krokowego; zmiana nasilenia objawów LUTS w skali AUA-SI; maksymalny przepływ cewkowy; | | |
| Interwencja | dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę przez 24 miesiące | | |
| Populacja ITT | W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do fazy <i>extention</i> | | |
| Źródła finansowania | bd | | |
| Publikacje do badania | Protokół badania ARIA3001 z rejestru nadań klinicznych GSK | Protokół badania ARIA3003 z rejestru nadań klinicznych GSK | Protokół badania ARIB3003 z rejestru nadań klinicznych GSK |
| | Debruyne 2004, Roehrborn 2005, Schulman 2005 | | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do fazy *extention* analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do fazy *extention* analizowanych badań (ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003)

| Parametr | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | |
|------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT |
| Liczba pacjentów, N | 412 | 392 | 380 | 386 | 396 | 374 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 66,0 (7,77) | 65,5 (7,21) | 66,3 (7,52) | 66,5 (6,75) | 66,4 (6,95) | 66,0 (6,93) |
| Waga w kg, średnia (SD) | 86,2 (14,32) | 86,8 (14,8) | 86,2 (13,6) | 86,2 (13,26) | 82,5 (12,84) | 83,1 (13,34) |
| Rasa biała, n (%) | 358 (86,9) | 350 (89,3) | 348 (91,6) | 361 (93,5) | 372 (94) | 354 (95) |

Tabela 115.
Rezygnacje z badania – faza extention - 24 miesiące (ARIA3001, ARIA3002 oraz ARIB3003)

| Rezygnacje z badania | Badanie | | | | | | Iloraz szans (95% CI) | Test heterogeniczności |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------------------|--|
| | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | | | |
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | | |
| Ogółem, n (%) | 122 (29,6) | 137 (34,9) | 101 (26,6) | 120 (31,1) | 101 (25,5) | 92 (24,6) | 0,86 (0,72; 1,03) | Breslow-Day = 2,003403 (df = 2), p = 0,3673 Cochran Q = 2,001325 (df = 2), p = 0,3676 |
| Z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%) | 36 (9) | 39 (10) | 34 (9) | 44 (11) | 35 (9) | 35 (9) | 0,85 (0,65; 1,12) | Breslow-Day = 0,361771 (df = 2), p = 0,8345 Cochran Q = 0,361534 (df = 2), p = 0,8346 |

Autorzy badań zamieścili również informacje o częstości występowania najczęstszych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 116.
Najczęściej występujące oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie 24 miesięcy fazy extention (ARIA3001, ARIA3002 oraz ARIB3003)

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | | | | | | Iloraz szans (95% CI) | Test heterogeniczności |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------------------------|--|
| | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | | | |
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | | |
| | N=412 | N=392 | N=380 | N=386 | N=396 | N=374 | | |
| Ogółem, n (%) | 315 (76) | 298 (76) | 295 (78) | 307 (80) | 242 (61) | 232 (62) | 0,96 (0,80; 1,15) p = 0,7056 | Breslow-Day = 0,321337 (df = 2), p = 0,8516 Cochran Q = 0,321276 (df = 2), p = 0,8516 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%) | 49 (12) | 41 (10) | 53 (14) | 54 (14) | 49 (12) | 36 (10) | 1,14 (0,89; 1,46) | Breslow-Day = 0,843209 (df = 2), p = 0,656 Cochran Q = 0,842235 (df = 2), p = 0,6563 |
| Infekcje ucha, nosa i gardła, n (%) | 52 (13) | 38 (10) | 37 (10) | 30 (8) | 18 (5) | 18 (5) | 1,23 (0,92; 1,66) p = 0,1927 | Breslow-Day = 0,796571 (df = 2), p = 0,6715 Cochran Q = 0,79325 (df = 2), p = 0,6726 |
| Ból w obrębie układu mięśniowo- szkieletowym, n (%) | 37 (9) | 28 (7) | 28 (7) | 22 (6) | 24 (6) | 31 (8) | 1,07 (0,78; 1,46) p = 0,7378 | Breslow-Day = 3,060989 (df = 2), p = 0,2164 Cochran Q = 3,036151 (df = 2), p = 0,2191 |
| Wirusowe infekcje układu oddechowego, n (%) | 18 (4) | 12 (3) | 14 (4) | 29 (8) | 10 (3) | 11 (3) | 0,78 (0,52; 1,19) p = 0,2913 | Breslow-Day = 5,093904 (df = 2), p = 0,0783 Cochran Q = 4,976245 (df = 2), p = 0,0831 heterogeniczność |
| Zaburzenia erekcji, n (%) | 16 (4) | 19 (5) | 8 (2) | 20 (5) | 6 (2) | 10 (3) | 0,58 (0,37; 0,93) p = 0,0286 | Breslow-Day = 1,66498 (df = 2), p = 0,435 Cochran Q = 1,649309 (df = 2), p = 0,4384 |

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | | | | | | Iloraz szans (95% CI) | Test heterogeniczności |
|---|----------|---------|----------|--------|----------|--------|------------------------------------|--|
| | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | | | |
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | | |
| | N=412 | N=392 | N=380 | N=386 | N=396 | N=374 | | |
| Wirusowe infekcje ucha, nosa i gardła, n (%) | 35 (8) | 14 (4) | 30 (8) | 22 (6) | 24 (6) | 16 (4) | 1,72 (1,21; 2,45) p = 0,0031 | Breslow-Day = 2,083665 (df = 2), p = 0,3528 Cochran Q = 2,068075 (df = 2), p = 0,3556 |
| Nadciśnienie, n (%) | 30 (7) | 29 (7) | 31 (8) | 22 (6) | 22 (6) | 17 (5) | 1,20 (0,86; 1,67) p = 0,3192 | Breslow-Day = 1,047059 (df = 2), p = 0,5924 Cochran Q = 1,044248 (df = 2), p = 0,5933 |
| Lipidoza, n (%) | 24 (6) | 39 (10) | 28 (7) | 24 (6) | 14 (4) | 11 (3) | 0,86 (0,61; 1,21) p = 0,4378 | Breslow-Day = 4,609906 (df = 2), p = 0,0998 Cochran Q = 4,562828 (df = 2), p = 0,1021 |
| Obniżone libido, n (%) | 3 (< 1) | 13 (3) | - | - | - | - | 0,21 (0,04; 0,79) | - |
| Kaszel, n (%) | 15 (4) | 11 (3) | - | - | 9 (2) | 10 (3) | 1,09 (0,60 1,97) p = 0,9025 | Breslow-Day = 0,50251 (df = 1), p = 0,4784 Cochran Q = 0,500563 (df = 1), p = 0,4793 |
| Infekcje układu moczowego, n (%) | - | - | 11 (3) | 14 (4) | 11 (3) | 9 (2) | 0,94 (0,52; 1,70) p = 0,9547 | Breslow-Day = 0,386867 (df = 1), p = 0,534 Cochran Q = 0,385761 (df = 1), p = 0,5345 |
| Biegunka, n (%) | 14 (3) | 14 (4) | - | - | - | - | 0,95 (0,41; 2,18) | |

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | | | | | | Iloraz szans (95% CI) | Test heterogeniczności |
|--|----------|--------|----------|--------|----------|--------|-----------------------------------|--|
| | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | | | |
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | | |
| | N=412 | N=392 | N=380 | N=386 | N=396 | N=374 | | |
| Ból stawów i zmiany o charakterze reumatycznym, n (%) | 17 (4) | 7 (2) | - | - | 11 (3) | 5 (1) | 2,26 (1,14; 4,47) p 0,0255 | Breslow-Day = 0,026599 (df = 1), p = 0,8704 Cochran Q = 0,026591 (df = 1), p = 0,8705 |
| Zapalenie oskrzeli, n (%) | 16 (4) | 17 (4) | - | - | 16 (4) | 11 (3) | 1,09 (0,65; 1,82) p= 0,853 | Breslow-Day = 0,693741 (df = 1), p = 0,4049 Cochran Q = 0,691117 (df = 1), p = 0,4058 |
| Choroba niedokrwienna serca, n (%) | - | - | 18 (5) | 7 (2) | - | - | 2,69 (1,06 7,71) | - |
| Choroba refluksowa przełyku, n (%) | - | - | 9 (2) | 14 (4) | - | - | 0,64 (0,24; 1,62) | - |
| Złe samopoczucie i zmęczenie, n (%) | 7 (2) | 14 (4) | - | - | 7 (2) | 10 (3) | 0,55 (0,28; 1,06) p= 0,1003 | Breslow-Day = 0,246504 (df = 1), p = 0,6195 Cochran Q = 0,245938 (df = 1), p = 0,6199 |
| Ból brzucha, n (%) | - | - | - | - | 10 (3) | 8 (2) | 1,19 (0,42; 3,50) | - |
| Obrzęk i opuchlizna, n (%) | - | - | 14 (4) | 7 (2) | - | - | 2,07 (0,77; 6,13) | - |

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | | | | | | Iloraz szans (95% CI) | Test heterogeniczności |
|---|----------|--------|----------|--------|----------|--------|--------------------------|------------------------|
| | ARIA3001 | | ARIA3002 | | ARIB3003 | | | |
| | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | DUT/DUT | PL/DUT | | |
| | N=412 | N=392 | N=380 | N=386 | N=396 | N=374 | | |
| Ginekomastia, n (%) | - | - | 16 (4) | 12 (3) | - | - | 1,37 (0,60; 3,22) | - |
| Infekcje układu pokarmowego, n (%) | - | - | 15 (4) | 7 (2) | - | - | 2,23 (0,84; 6,52) | - |
| Depresja, n (%) | - | - | - | - | 13 (3) | 7 (2) | 1,78 (0,65; 5,33) | - |
| Zawroty głowy, n (%) | - | - | - | - | 10 (3) | 7 (2) | 1,36 (0,46; 4,25) | - |
| Krwawienia z układu moczowego, n (%) | - | - | - | - | 9 (2) | 10 (3) | 0,85 (0,30; 2,35) | - |

Wśród analizowanych zdarzeń niepożądanych istotność statystyczną wykazano jedynie w przypadku zaburzeń erekcji, wirusowych infekcji ucha, nosa i gardła, a także zmniejszonego libido, bólu stawów, zmian o charakterze reumatycznym i choroby niedokrwiennej serca.

Pośród ciężkich zdarzeń niepożądanych wyróżniono również zdarzenia prawdopodobnie związane z terapią. W fazie *extension* badania *ARIA3001* odnotowano dwa takie przypadki, obydwie w grupie DUT/DUT (zawał mięśnia sercowego, zmiany o charakterze torbieli i litej masy), w badaniu *ARIA3002* odnotowane zostały dwa przypadki w grupie DUT/DUT (zaburzenia wątrobowo-żółciowe oraz nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych) oraz jeden przypadek w grupie PL/DUT (zmiany nowotworowe w obrębie sutka), w badaniu *ARIB3003* odnotowano po jednym przypadku w każdej z grup, w grupie DUT/DUT jako ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem uznano nadciśnienie, natomiast w grupie PL/DUT – zakrzepicę.

Iloraz szans wystąpienia zaburzeń erekcji wynosi 0,58 (95% CI: 0,37; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w 24-miesięcznym okresie obserwacji wśród pacjentów leczonych dutasterydem przez 48 miesięcy stanowi 58% analogicznej szansy wśród pacjentów, którzy przez pierwsze 24 miesiące przyjmowali placebo. Poniżej zamieszczono wartość parametru NNT.

Tabela 117.
Parametr NNT dotyczący częstości wystąpienia zaburzeń erekcji; 24-miesięczny okres obserwacji

| Parametr | DUT vs PL |
|--------------|--------------|
| NNT (95% CI) | 59 (32; 334) |

Powyższy parametr oznacza, iż lecząc 59 pacjentów z użyciem dutasterydu w ciągu 48 miesięcy, należy oczekiwać uniknięcia 1 dodatkowego przypadku zaburzeń erekcji w 24-miesięcznym okresie obserwacji. Powyższy wynik nie ma istotnego znaczenia klinicznego, z uwagi na szeroki przedział ufności.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia wirusowych infekcji ucha, nosa i gardła wynosi 1,72 (95% CI: 1,21; 2,45), oznacza to, że pacjenci leczeni dutasterydem przez 48 miesięcy mają 1,72 razy większą szansę na wystąpienie infekcji w 24-miesięcznym okresie obserwacji niż pacjenci przyjmujący placebo przez pierwsze 24 miesiące badania. Poniższa tabela zawiera obliczony przez autorów analizy parametr NNH

Tabela 118.
Parametr NNH dotyczący częstości wystąpienia wirusowej infekcji ucha, nosa i gardła; 24-miesięczny okres obserwacji (faza *extension*)

| Parametr | DUT vs PL |
|--------------|--------------|
| NNH (95% CI) | 34 (20; 100) |

Wartość parametru NNH wskazuje, że lecząc 34 pacjentów z użyciem dutasterydu w ciągu 48 miesięcy, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wirusowej infekcji ucha, gardła i nosa w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Obliczony iloraz szans obniżenia libido wynosi 0,21 (95% CI: 0,04; 0,79), co oznacza, że szansa na wystąpienie ww. punktu końcowego w fazie *extension* w grupie pacjentów leczonej

dutasterydem stanowi 21% szansy obniżenia libido w grupie, w której przyjmowano placebo przez pierwsze 24 miesiące terapii. Poniżej przedstawiono wartość parametru NNT.

Tabela 119.
Parametr NNT dotyczący częstości wystąpienia obniżenia libido; 24-miesięczny okres obserwacji (faza *extention*)

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|--------------|
| NNT (95% CI) | 39 (21; 136) |

Z danych przedstawionych w powyższej tabeli wynika, iż lecząc 39 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez 48 miesięcy, należy oczekiwać uniknięcia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia powyższego punktu końcowego w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienie bólu stawów i zmian o charakterze reumatycznym wynosi 2,26 (95% CI: 1,14; 4,47). Wartość tego parametru wskazuje, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 2,26 razy w grupie dutasterydu w porównaniu do szansy wystąpienia tego punktu w grupie przyjmującej placebo przez pierwsze 24 miesiące terapii.

Tabela 120.
Parametr NNH dotyczących częstości wystąpienia bólu stawów i zmiany o charakterze reumatycznym; 24-miesięczny okres obserwacji

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|--------------|
| NNH (95% CI) | 53 (30; 278) |

Wartość parametru NNH wskazuje, że należałoby poddać terapii dutasterydem przez 24 miesiące 53 pacjentów przyjmujących dutasteryd w pierwszej fazie badania zamiast placebo, aby wystąpił ból stawów i zmiany o charakterze reumatycznym. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej.

Wyliczony iloraz szans wynosi 2,69 (95% CI: 1,06; 7,71), co oznacza, że szansa wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w fazie *extention* w populacji pacjentów leczonej dutasterydem przez 48 miesięcy jest 2,67 razy wyższa niż w grupie pacjentów którzy przyjmowali placebo przez pierwsze 24 miesiące terapii.

Tabela 121.
Parametr NNH dotyczący częstości wystąpienia choroby niedokrwiennej serca; 24-miesięczny okres obserwacji

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|--------------|
| NNH (95% CI) | 35 (18; 230) |

Wartość parametru NNH wskazuje, że należałoby leczyć dutasterydem przez 24 miesiące 35 pacjentów przyjmujących dutasteryd zamiast placebo w pierwszej fazie badania, aby wystąpił powyższy punkt końcowy. Na podstawie wysokiej górnej granicy przedziału ufności można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.3.1.1. AVO-001/2003 oraz AVO-106740 [10, 11]

W wyniku przeszukiwania bazy badań *Clinical Trial Register/GSK* odnaleziono dwa protokoły badań post-marketingowych: *AVO-001/2003* oraz *AVO-106740*. W badaniach tych oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania dutasterydu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analizowane badania były próbami klinicznymi otwartymi z jedną grupą interwencyjną. Dzienna dawka dutasterydu w obu próbach wynosiła 0,5 mg. Czas trwania leczenia w próbie klinicznej *AVO-001/2003* wyniósł 354,6 dni, w próbie klinicznej *AVO-0106740* 12 miesięcy.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122.
Charakterystyka badania (AVO-001/2003, AVO-106740)

| Badanie | | AVO-001/2003 | AVO-106740 |
|--|-------------------|--|--|
| Ocena w skali Jadad | | nie dotyczy | |
| Liczba ośrodków | | 441 ośrodków na terenie Niemiec | ośrodki na terenie Belgii |
| Metodyka | typ badania | post-marketingowe, z jedną grupą interwencyjną | |
| | randomizacja | nie zastosowano | |
| | zaślepienie | brak, badania typu <i>open-label</i> | |
| | hipoteza badawcza | nie podano, badania zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej | |
| Kryteria włączenia | | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; zdiagnozowany BPH; liczba punktów w skali AUA-SI ≥ 12; | <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 50 lat; objętość gruczołu krokowego $> 30 \text{ cm}^3$; umiarkowane i ciężkie objawy BPH; zgoda na udział w badaniu. |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | 248 (12,5%), w tym 26 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych | 410 (59,0%), w tym 7 (1,0%) z powodu działań niepożądanych |
| Oceniane punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> objętość gruczołu krokowego; stężenie PSA; bezpieczeństwo. | <ul style="list-style-type: none"> objętość gruczołu krokowego; zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS; maksymalny przepływ cewkowy; AUR; zabiegi chirurgiczne związane z BPH; bezpieczeństwo. |
| Interwencja | | dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę przez 12 miesięcy; | |

| Badanie | AVO-001/2003 | AVO-106740 |
|-----------------------|--|--|
| Populacja ITT | w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania | |
| Źródła finansowania | bd | |
| Publikacje do badania | Protokół badania AVO-001/2003 z rejestru nadań klinicznych GSK | Protokół badania AVO-106740 z rejestru nadań klinicznych GSK |

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanych badań.

Tabela 123.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (AVO-001/2003, AVO-106740)

| Parametr | AVO-001/2003 | AVO-106740 |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| Liczba pacjentów, N | 1997 | 695 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 68,4 (8) | 68,9 (10,0) |
| Objętość prostaty w ml (SD) | 59,6 (22,3) | bd |

W poniższej tabeli podano liczbę i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania.

Tabela 124.
Rezygnacje z badania (AVO-001/2003, AVO-106740)

| Rezygnacja z badania | AVO-001/2003 N=1997 | AVO-106740 N=695 |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Ogółem, n (%) | 410 (59%) | 248 (12,5) |
| Z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%) | 7 (1,0) | 26 (1,3) |
| Z innych powodów, n (%) | 77 (11,1) | 172 (8,7) |

Odsetek pacjentów rezygnujących z badania ogółem w okresie 12 miesięcy w badaniu AVO-106740 wynosił 60%, natomiast w badaniu AVO-001/2003 - 12,5%. W badaniu AVO-106740 oceny bezpieczeństwa dutasterytu w warunkach rzeczywistej praktyki nie dokonano ze względu na nieprawidłowości w działaniu systemu raportującego wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Podano, że siedmiu pacjentów zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak ich rodzaj jest nieznan. W próbie klinicznej AVO-001/2003 podano liczbę oraz odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do zgonu pacjenta.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125.
Zdarzenia niepożądane (AVO-001/2003)

| Zdarzenie niepożądane | AVO-001/2003 N=1997 |
|--|------------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) | 111 (5,6) |
| Związane z układem rozrodczym n (%): | 27 (1,4) |
| ginekomastia | 8 (0,4) |
| zaburzenia erekcji | 15 (0,8) |
| obniżenie libido | 3 (0,2) |
| zaburzenia ejakulacji | 1 (0,1) |
| Związane z układem moczowym oraz funkcją nerek, n (%) | 22 (1,1) |
| Związane z układem nerwowym, n (%) | 13 (0,7) |
| Związane z układem sercowo-naczyniowym, n (%) | 1 (0,1) |
| Zaburzenia psychiczne, n (%) | 8 (0,4) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%) | 10 (0,5) |

Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z prawidłową funkcją układu moczowo-płciowego. Jednakże częstość ich występowania nie przekraczała 2%. Łączna liczba pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 24 (1,2%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: schorzenia neurologiczne oraz wystąpienie nowotworu obserwowane u 7 pacjentów, niewydolność krążeniową u 6 pacjentów, zatrzymanie moczu oraz rak prostaty odpowiednio po 4 pacjentów, zaburzenia ze strony układu rozrodczego oraz zaburzenia erekcji odpowiednio po 3 pacjentów. Wystąpienie przewlekłej postaci zapalenia oskrzeli, apopleksji, pęknięcia uchyłku odbytu, nowotworu oskrzeli w fazie przerzutów doprowadziło w konsekwencji do zgonu pacjenta. Przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istnienia innych niż obserwowane dotychczas zdarzenia niepożądane z wyjątkiem ginekomastii, którą obserwowano w fazie *extension* badania ARIB3003 oraz badaniu AVO-001/200. Rodzaj oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu dutasterydem nie zmienia się wraz z upływem czasu.

10.3.1.2. REDUCE [18, 19]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została poszerzona o wieloośrodkowe, randomizowane badanie REDUCE. Celem eksperymentu było wykazanie, iż regularne przyjmowanie dutasterydu w dawce dziennej wynoszącej 0,5 mg w porównaniu do placebo istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka prostaty u pacjentów z grupy ryzyka. Całkowity okres obserwacji przedstawiony w badaniu wyniósł 4 lata.

Wśród zidentyfikowanych publikacji opisujących badanie REDUCE znajduje się publikacja *Andriole 2010*, w której przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterydu po okresie 4 lat leczenia, ponadto na stronie www.gsk-clinicalstudyregister.com dostępny jest protokół ARI40006 dotyczący włączonej próby klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania *REDUCE*.

Tabela 126.
Charakterystyka badania (*REDUCE*)

| Badanie | | <i>REDUCE</i> |
|--|-------------------|--|
| Ocena w skali Jadad | | 3 |
| Liczba ośrodków | | 813 |
| Metodyka | typ badania | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). |
| | randomizacja | zastosowano, nie podano opisu metody |
| | zaślepienie | podwójne (ang. <i>double-blind</i>) |
| | hipoteza badawcza | badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie przewagi dutasterydu nad placebo w zapobieganiu raka prostaty u pacjentów z grup ryzyka |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | przed wykonaniem co najmniej 1 biopsji utracono 1502 pts (17,2%) |
| Oceniane punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony biopsją rak prostaty; • zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS; • zmiana objętości gruczołu krokowego; • ostre zatrzymanie moczu (AUR); • zabiegi chirurgiczne z powodu BPH; • bezpieczeństwo. |
| Populacja ITT | | zachowana w ocenie bezpieczeństwa |
| Źródła finansowania | | <i>GlaxoSmithKline</i> |
| Publikacje do badania | | <i>Andriole 2010, protokół badania ARI40006 z rejestru badań klinicznych GSK*</i> |

*Wymieniono jedynie publikacje, z których zaczerpnięto dane do niniejszej analizy.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 50 do 75 lat, należących do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka prostaty, którzy spełnili kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 127.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (REDUCE)

| Kryteria | REDUCE (II A) |
|-----------------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> wiek od 50 – 75 lat (≤ 71 r.ż. w ośrodkach rozmieszczonych we Francji); negatywny wynik biopsji wykonanej w okresie ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem; brak obserwowanych zmian w obrębie gruczołu krokowego, potwierdzonych badaniem obrazkowym (ultrasonografia przezodbytnicza); poziom PSA; 2,5 – 10 ng/ml (u pacjentów w wieku od 50 – 60 lat), oraz od 3 – 10 ng/ml (dla pacjentów w wieku ≥ 60 lat). |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> zabieg chirurgiczny związany z rakiem prostaty; negatywny wynik biopsji prostaty stwierdzony więcej niż raz lub obecność raka prostaty w historii medycznej; objętość gruczołu krokowego $> 80 \text{ cm}^3$; liczba punktów w skali IPSS ≥ 25 pkt. lub > 20 w przypadku pacjentów przyjmujących α-blokery; wewnątrznałonkowa neoplazja stercza wysokiego stopnia (HGPIIN); atypowy rozrost drobnozrakowy (ASAP), uwidocznionymi podczas biopsji; przyjmowanie inhibitorów 5-α-reduktazy w okresie ostatnich 12 miesięcy; zdiagnozowana ostra postać zapalenia prostaty lub ostra postać bakteryjnego zapalenia prostaty w okresie ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania. |

Kryteria włączenia oraz wyłączenia zostały zaprezentowane bardzo precyzyjnie. Spowodowało to precyzyjny dobór badanej grupy.

Poniżej przedstawiono charakterystyki włączonych do eksperymentów pacjentów.

Tabela 128.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (REDUCE)

| Parametr | | REDUCE (II A) | |
|------------------------------------|------------------|---------------|-------------|
| | | DUT | PL |
| Liczba pacjentów, N | | 4105 | 4126 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | | 62,8 (6,04) | 62,7 (6,08) |
| Rasa, n (%) | Biała | 3744 (91,2) | 3747 (90,8) |
| | Czarna | 91 (2,2) | 99 (2,4) |
| | Azjatycka | 67 (1,6) | 67 (1,6) |

| Parametr | | REDUCE (II A) | |
|---|---|---------------|--------------|
| | | DUT | PL |
| | Biała (typ amerykańsko-hiszpański) | 160 (3,9) | 173 (4,2) |
| | Inna | 43 (1,0) | 39 (0,9) |
| BMI, średnia (SD) | | 27,4 (3,89) | 27,4 (4,20) |
| Wystąpienie raka prostaty w wywiadzie rodzinnym, n (%) | | 546 (13,3) | 520 (12,6) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | | 5,9 (1,97) | 5,9 (2,00) |
| Objętość ggrrrruczołu krokowego w ml, średnia (SD) | | 45,7 (18,20) | 45,7 (18,78) |
| IPSS, średnia (SD) | | 8,7 (5,70) | 8,6 (5,62) |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że populacje wyjściowe pacjentów z obu grup terapeutycznych są do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych i klinicznych. Do badania włączono łącznie 8231 pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty, z których 4105 przyjmowało raz dziennie w postaci doustnej dutasteryd w dawce 0,5 mg, natomiast 4126 pacjentów otrzymywało placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 63 lata. W większości uczestniczący pacjenci byli rasy białej (ponad 90%). Obie grupy chorych były zbliżone do siebie pod względem ocenianych parametrów: stężenie PSA w osoczu wynosiło 5,9 ng/ml, objętość gruczołu krokowego 45,7 ml, natomiast liczba punktów w skali IPSS średnio 8,7.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji.

Tabela 129.
Charakterystyka interwencji (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Czas trwania leczenia |
|--------------------------|-------------|--|-----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | dutasteryd podawany raz dziennie w postaci doustnej w dawce 0,5 mg | 4 lata |
| | PL | placebo | |

W fazie wstępnej badania pacjenci przyjmowali placebo przez okres 4 tygodni, a następnie zostali poddani procesowi randomizacji w proporcji 1:1 do dwóch grup terapeutycznych: dutasteryd w dawce 0,5 mg lub placebo. Całkowity okres obserwacji przedstawiony w eksperymencie REDUCE wynosił 4 lata.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Wizyty kontrolne odbywały się co 6 miesięcy od momentu randomizacji. Po 2 i 4 latach leczenia podczas wizyty kontrolnej pacjentom pobierano biopsje i analizowano pod kątem obecności raka prostaty.

10.3.1.2.1 Zgony

Autorzy badania *REDUCE* zamieścili informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których po 4 latach leczenia DUT vs PL wystąpiły przypadki zgonów.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego zawiera poniższa tabela.

Tabela 130.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 70 (1,7) | 0,91 (0,65; 1,28) |
| | PL | | 4126 | 77 (1,9) | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość wystąpienia zgonów była porównywalna w obu grupach terapeutycznych i nie przekraczała 2%.

Istotnym jest fakt, iż zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji do badania *REDUCE*, żaden ze zgonów nie był związany z przyjmowanymi lekami.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonów dla 4-letniego okresu obserwacji wynosi 0,91 (95% CI: 0,65; 1,28) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

10.3.1.2.2 Rezygnacja z badania ogółem

Autorzy eksperymentu *REDUCE* poddali ocenie częstość wystąpienia rezygnacji z badania ogółem dla 4-letniego okresu obserwacji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 131.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 1193 (29) | 0,99 (0,90; 1,09) |
| | PL | | 4126 | 1211 (29) | |

Zgodnie z danymi zawartymi w powyższej tabeli odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata był taki sam w obu porównywanych grupach i nie przekraczał 30%.

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,99 (95% CI: 0,90; 1,09) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

10.3.1.2.3 Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu klinicznym *REDUCE* zamieszczono informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie 4 lat leczenia DUT vs PL.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 132.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>REDUCE</i> (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 365 (31) | 1,33 (1,13; 1,57) |
| | PL | | 4126 | 282 (23) | |

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż częstość wystąpienia rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest większa w grupie pacjentów leczonych dutasterydem (31%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (23%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 1,33 (95% CI: 1,13; 1,57). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd jest 1,33 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego parametr NNH.

Tabela 133.

Parametr NNH dotyczących częstości występowania rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|--------------|
| NNH (95% CI) | 49 (32; 112) |

Obliczony parametr NNH dla omawianego punktu końcowego wynosi 49 (95% CI: 32; 112), a zatem lecząc 49 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.3.1.2.4 Rak prostaty

W badaniu *REDUCE* zamieszczono informacje na temat liczb i odsetków pacjentów, u których wykryto raka prostaty ogółem oraz z podziałem na stopnie zaawansowania określone na podstawie skali Gleasona, służącej do określania dwóch dominujących pod względem objętości typów komórek nowotworowych. Obecność u pacjenta raka prostaty potwierdzano biopsją.

W niniejszej analizie pod uwagę wzięto częstość występowania raka prostaty ogółem oraz o bardzo wysokim stopniu agresji (8 – 10 punktów w skali Gleasona).

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia tego punktu końcowego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 134.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak prostaty ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans, DUT vs PL (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|------------|----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 3299 | 657 (19,9) | 0,75 (0,67; 0,84) |
| | PL | | 3407 | 850 (24,9) | |

Na podstawie dostępnych informacji można stwierdzić, iż po 4 latach leczenia częstość wystąpienia raka prostaty ogółem była większa w grupie placebo (25,1%) w porównaniu do grupy przyjmującej dutasteryd (19,9%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty wynosi 0,75 (95% CI: 0,67; 0,84). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd stanowi 75% analogicznej szansy w grupie placebo. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametr NNT.

Tabela 135.

Parametr NNT dotyczących częstości występowania raka prostaty ogółem ; DUT vs PL (REDUCE)

| Parametr | DUT vs PL |
|--------------|-------------|
| NNT (95% CI) | 20 (15; 33) |

Obliczony parametr NNT dla wystąpienia raka prostaty ogółem wynosi 20 (95% CI: 15; 33), a zatem lecząc 20 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku raka prostaty.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczb i odsetków pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem prostaty o bardzo wysokim stopniu agresji (ocenionym w skali Gleasona na 8-10 punktów).

Tabela 136.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak prostaty o bardzo wysokim stopniu agresji, wraz z obliczonym ilorazem szans, DUT vs PL (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|------|----------|-----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 3299 | 29 (0,9) | 1,57 (0,89; 2,77)* |
| | PL | | 3407 | 19 (0,6) | |

*Obliczono metodą Peto.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, iż w trakcie 4 lat terapii częstość wystąpienia raka prostaty o bardzo wysokim stopniu agresji była większa w grupie pacjentów leczonych dutasterydem (0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (0,6%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty wynosi 1,57 (95% CI: 0,89; 2,77) i nie wykazuje istotności statystycznej.

10.3.1.2.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W eksperymencie *REDUCE* poddano ocenie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla 4-letniego okresu obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.

Tabela 137.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|------------|----------------------|
| <i>REDUCE</i> (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 748 (18,2) | 0,88 (0,78; 0,98) |
| | PL | | 4126 | 837 (20,3) | |

Z danych powyżej wynika, iż częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych jest większa w przypadku grupy kontrolnej (20,3%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (18,3%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla 4-letniego okresu obserwacji wynosi 0,88 (95% CI: 0,78; 0,98). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd stanowi 88% analogicznej szansy w grupie placebo. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametr NNT.

Tabela 138.
Parametr NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Parametr | DUT vs PL |
|--------------|--------------|
| NNT (95% CI) | 49 (27; 278) |

Obliczony parametr NNT dla wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 49 (95% CI: 27; 278), a zatem lecząc 49 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

10.3.1.2.6 Zdarzenia niepożądane ogółem

W próbie klinicznej *REDUCE* przedstawiono informacje dotyczące częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla 4-letniego okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianego punktu końcowego zawiera poniższa tabela.

Tabela 139.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|-------------|----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 3017 (73,5) | 1,08 (0,98; 1,20) |
| | PL | | 4126 | 2966 (71,9) | |

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem jest porównywalny w obu analizowanych grupach (DUT vs PL: 73,5% vs 71,9%). Obliczony parametr OR nie wykazuje istotności statystycznej.

10.3.1.2.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu REDUCE analizowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na ten temat.

Tabela 140.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------------------|-------------|------------------|------|-----------|----------------------|
| REDUCE (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 176 (4,3) | 2,18 (1,66; 2,88) |
| | PL | | 4126 | 83 (2,0) | |

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem jest większy w grupie pacjentów leczonych dutasterydem (4,3%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (2,0%).

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 2,18 (95% CI: 1,66; 2,88), a zatem szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie dutasterydu jest 2,18 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametr NNH.

Tabela 141.

Parametr NNH dotyczący częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT vs PL (REDUCE)

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|-------------|
| NNH (95% CI) | 44 (33; 66) |

Obliczony parametr NNH dla omawianego punktu końcowego wynosi 44 (95% CI: 33; 66), a zatem lecząc 44 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować

o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.3.1.2.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące z częstością $\geq 1\%$

W badaniu klinicznym *REDUCE* zamieszczono informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, u których po 4 latach leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w częstości większej niż 1% w którejkolwiek z analizowanych grup terapeutycznych.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dotyczące tych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 142.

Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, rejestrowane u $\geq 1\%$ pacjentów, przynajmniej w jednej z grup; DUT vs PL (*REDUCE*)

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|----------------------------------|-------------|------------------|------|-----------|-----------------------|
| <i>REDUCE</i> (II A) | Obniżenie libido | DUT | 4 lata | 4105 | 137 (3,3) | 2,16 (1,59; 2,95) |
| | | PL | | 4126 | 65 (1,6) | |
| | Utrata libido | DUT | 4 lata | 4105 | 79 (1,9) | 1,48 (1,03; 2,14) |
| | | PL | | 4126 | 54 (1,3) | |
| | Zaburzenia erekcji | DUT | 4 lata | 4105 | 369 (9,0) | 1,62 (1,36; 1,93) |
| | | PL | | 4126 | 237 (5,7) | |
| | Zmniejszenie objętości ejakulatu | DUT | 4 lata | 4105 | 56 (1,4) | 6,33 (3,10; 14,57) |
| | | PL | | 4126 | 9 (0,2) | |
| | Ginekomastia | DUT | 4 lata | 4105 | 76 (1,9) | 1,79 (1,21; 2,67) |
| | | PL | | 4126 | 43 (1,0) | |

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem obserwowanymi w badaniu *REDUCE* były: spadek i utrata libido, zaburzenia erekcji, zmniejszenie objętości ejakulatu oraz ginekomastia. Częstość występowania ujętych zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska i nie przekraczała 10%. Należy jednak zauważyć, iż we wszystkich przypadkach częstość występowania omawianych zdarzeń niepożądanych była większa w przypadku pacjentów z grupy ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia: obniżenia libido, utraty libido, zaburzeń erekcji, zmniejszenia objętości ejakulatu, ginekomastii wynoszą odpowiednio: 2,16 (95% CI: 1,59; 2,95), 1,48 (95% CI: 1,03; 2,14), 1,62 (95% CI: 1,36; 1,93), 6,33 (95% CI: 3,10; 14,57), 1,79 (95% CI: 1,21; 2,67). A zatem szansy wystąpienia: obniżenia libido, utraty libido, zaburzeń erekcji, zmniejszenia objętości ejakulatu, ginekomastii w grupie dutasteredu są odpowiednio większe o 2,16; 1,48; 1,62; 6,33; 1,79 od tych szans w grupie kontrolnej. Wszystkie powyższe wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego dodatkowe parametry NNH.

Tabela 143.
Parametr NNH dotyczący częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rejestrowanych u $\geq 1\%$ przynajmniej w jrednej z grup pacjentów; DUT vs PL (REDUCE)

| Zdarzenie niepożądane | NNH (95% CI) |
|----------------------------------|----------------|
| Obniżenie libido | 57 (41; 91) |
| Utrata libido | 163 (86; 1392) |
| Zaburzenia erekcji | 31 (23; 48) |
| Zmniejszenie objętości ejakulatu | 88 (64; 127) |
| Ginekomastia | 124 (75; 336) |

Obliczone parametry NNH dla wystąpienia obniżenia libido, utraty libido, zaburzeń erekcji, zmniejszenia objętości ejakulatu oraz ginekomastii wynoszą odpowiednio: 57 (95% CI: 41; 91), 163 (95% CI: 86; 1392), 31 (95% CI: 23; 48), 88 (95% CI: 64; 127) oraz 124 (95% CI: 75; 336). A zatem lecząc odpowiednio 57, 163, 31, 88 oraz 124 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku obniżenia libido, utraty libido, zaburzeń erekcji, zmniejszenia objętości ejakulatu oraz ginekomastii. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla ww. parametrów NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

10.3.1.2.9 Niewydolność serca

W badaniu *REDUCE* zamieszczono informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, u których dla 4-letniego okresu obserwacji wystąpiła niewydolność serca. Autorzy włączonej publikacji za niewydolność serca uznawali obecność: zastoinowej niewydolności serca, niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, niewydolności komorowej, niewydolności krążeniowo-oddechowej oraz kardiomiopatii zastoinowej.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 144.
Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiła niewydolność serca wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|-------------------------|-------------|------------------|------|----------|----------------------|
| <i>REDUCE</i> (II A) | DUT | 4 lata | 4105 | 30 (0,7) | 1,89 (1,00; 3,72) |
| | PL | | 4126 | 16 (0,4) | |

Zgodnie z danymi zawartymi w powyższej tabeli odsetek pacjentów, u których wystąpiła niewydolność serca jest nieznacznie większy w grupie ocenianej interwencji (0,7%) w porównaniu do grupy placebo (0,4%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia niewydolności serca dla 4-letniego okresu obserwacji wynosi 1,89 (9% CI: 1,00; 3,72). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie dutasterydu jest 1,89 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik znajduje się na pograniczu istotności statystycznej.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego dodatkowo parametr NNH.

Tabela 145.
Parametr NNH dotyczący częstości występowania niewydolności serca; DUT vs PL (REDUCE)

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|-----------------|
| NNH (95% CI) | 292 (145; 4588) |

Obliczony parametr NNH dla omawianego punktu końcowego wynosi 292 (95% CI: 145; 4588), a zatem lecząc 292 pacjentów dutasterydem zamiast placebo przez okres 4 lat, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niewydolności serca. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

10.3.1.3. REDEEM [25, 28]

Badanie *REDEEM* jest randomizowanym, prospektywnym badaniem klinicznym podwójnie zaślepieniem, w którym porównywano czas do wystąpienia progresji nowotworu w przypadku terapii dutasterydem 0,5 mg/dobę vs placebo u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem stercza.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania *REDEEM*.

Tabela 146.
Charakterystyka badania REDEEM

| Badanie | | <i>REDEEM (II A)</i> |
|----------------------------|--------------------------|--|
| Ocena w skali Jadad | | 3 |
| Liczba ośrodków | | 65 |
| Metodyka | typ badania | randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A). |
| | randomizacja | blokowa |
| | zaślepienie | podwójne (ang. <i>double-blind</i>) |
| | hipoteza badawcza | badanie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie przewagi dutasterydu nad placebo w zapobieganiu progresji raka prostaty niskiego ryzyka |
| Kryteria włączenia | | <ul style="list-style-type: none"> wiek od 48 – 82 lat; |

| Badanie | | REDEEM (II A) |
|--|-------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany rak prostaty niskiego ryzyka; • przewidywana długość życia ≥ 5 lat; • rak w stopniu zaawansowania ≤ 6 w skali Gleasona; • stężenie PSA < 11 ng/mL; • ostatnia biopsja diagnostyczna w trakcie 8 miesięcy poprzedzających screening. |
| | wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie raka prostaty (radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna); • przyjmowanie glikokortykoidów w trakcie 3 miesięcy poprzedzających screening; • przyjmowanie analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę; • objętość gruczołu krokowego > 80 ml; • zabieg chirurgiczny w obrębie prostaty; • liczba punktów w skali IPSS ≥ 25 lub 20 (w trakcie przyjmowania α-blokerów). |
| Informacje o utracie pacjentów z badania | | z badania wycofanych zostało 45 pacjentów z grupy DUT oraz 76 z grupy PL, z czego odpowiednio 4 i 6 pacjentów zrezygnowało z powodu zdarzeń niepożądanych |
| Oceniane punkty końcowe | | progresja nowotworu; bezpieczeństwo |
| Populacja ITT | | zachowana |
| Źródła finansowania | | GlaxoSmithKline |
| Publikacje do badania | | Fleshner 2012, protokół badania ze strony clinicaltrials.gov |

W omawianym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym udział wzięło 403 pacjentów w wieku 48 – 82 lat ze zdiagnozowanym rakiem prostaty niskiego ryzyka, dla których przewidywana długość życia była nie mniejsza niż 5 lat. Stopień zaawansowania nowotworu u tych pacjentów miał być nie większy niż 6 w skali *Gleasona*, a stężenie swoistego antygenu stercza < 11 ng/mL. Spośród wybranej populacji 302 pacjentów spełniało kryteria włączenia do badania. W wyniku randomizacji blokowej zostali oni przypisani do dwóch grup terapeutycznych: pacjenci z pierwszej grupy przyjmowali raz dziennie doustnie dutasteryd w dawce 0,5 mg, podczas gdy pacjenci z drugiej grupy przyjmowali placebo. Czas trwania badania to 3 lata. W trakcie pierwszego roku pacjenci stawiali się na wizyty kontrolne co 3 miesiące, w dwóch następnych latach co 6 miesięcy. U każdego z pacjentów oznaczono stężenie PSA, w 18. miesiącu oraz po 3 latach badania pacjenci zostali poddani badaniu DRE oraz biopsji gruczołu krokowego

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 147.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (REDEEM)

| Parametr | REDEEM | |
|--|--------------|--------------|
| | DUT | PL |
| Liczba pacjentów, N | 147 | 155 |
| Średni wiek w latach, średnia (SD) | 65,1 (7,13) | 67,0 (7,56) |
| Średnie BMI, kg/m ² (SD) | 28,3 (5,57) | 28,9 (4,56) |
| Objętość gruczołu krokowego, mL (SD) | 43,2 (15,32) | 44,2 (19,17) |
| Średnie stężenie PSA w surowicy, ng/mL | 5,6 (2,52) | 5,8 (2,60) |

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, że populacje wyjściowe w obu analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Tabela 148.
Charakterystyka interwencji (REDEEM)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Forma podania leku | Okres leczenia |
|---------|-------------|------------|--------------------|----------------|
| REDEEM | DUT | 0,5 mg/d | 1 raz dziennie | 3 lata |
| | PL | - | | |

Głównym punktem końcowym badania był czas do progresji nowotworu lub do zastosowania terapii jak prostatektomia, terapia radiacyjna lub leczenie hormonalne.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a zatem zachowano analizę ITT.

10.3.1.3.1 Rezygnacje z badania ogółem

W badaniu REDEEM umieszczono informacje na temat liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badania. Szczegółowe dane są zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 149.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (REDEEM)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%)* | OR (95% CI) |
|---------|-------------|------------------|-----|---------|----------------------|
| REDEEM | DUT | 3 lata | 147 | 45 (31) | 0,46 (0,28; 0,75) |
| | PL | | 155 | 76 (49) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych wyników widać, że statystycznie istotnie częściej rezygnacja z udziału w badaniu występowała w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Obliczony dla tego zdarzenia iloraz szans wyniósł 0,46 (95% CI: 0,28; 0,75) na korzyść dutasterydu, co oznacza, iż szansa wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania w grupie leczonej dutasterylem stanowi 46% analogicznej szansy w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono również parametr NNT.

Tabela 150.
Parametr NNT dotyczący rezygnacji z badania ogółem; DUT vs PL (REDUCE)

| Parametr | DUT vs PL |
|---------------------|-----------|
| NNT (95% CI) | 6 (4; 14) |

Obliczony parametr NNT pozwala wnioskować, iż podając 6 pacjentom dutasteryd zamiast placebo w okresie 3 lat trwania terapii uda się uniknąć jednego przypadku rezygnacji z badania ogółem.

10.3.1.3.2 Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *REDEEM* umieszczono informacje na temat liczby pacjentów, którzy z powodu występujących zdarzeń niepożądanych zrezygnowali z leczenia w trakcie trwania badania klinicznego. Szczegółowe dane są zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 151.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (REDEEM)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------------|-------------|------------------|-----|-------|-------------------|
| REDEEM | DUT | 3 lata | 147 | 4 (3) | 0,69 (0,14; 3,00) |
| | PL | | 155 | 6 (4) | |

Obliczony iloraz szans dla rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,69 (95% CI: 0,14; 3,00) i nie wykazuje istotności statystycznej.

10.3.1.3.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu opublikowanym w *REDEEM* odnotowano informacje dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 152.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (REDEEM)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) | OR (95% CI) |
|---------|-------------|------------------|-----|---------|----------------------|
| REDEEM | DUT | 3 lata | 147 | 22 (15) | 1,01 (0,51; 2,00) |
| | PL | | 155 | 23 (15) | |

Powyższe dane pokazują, iż nie występuje istotna różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami DUT i PL. Obliczony iloraz szans wynosi 1,01 (95% CI: 0,51; 2,00) i nie wykazuje istotności statystycznej.

10.3.1.3.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Autorzy omawianego badania klinicznego zamieścili informacje na temat liczby i odsetków pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane występujące w analizowanych grupach.

Tabela 153
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane (REDEEM)

| Zdarzenia niepożądane | | REDEEM N=302 | | |
|--------------------------------|---|-----------------|-------------|---------------------|
| | | DUT N=147 | PL N=155 | OR (95 % CI) |
| Ogółem, n (%) | | 122 (83) | 135 (87) | 0,72 (0,36; 1,43) |
| Związane z leczeniem, n (%) | | 34(23) | 24 (15) | 1,64 (0,89; 3,08) |
| Zaburzenia funkcji seksualnych | Zaburzenia erekcji, n (%) | 13 (9) | 14 (9) | 0,98 (0,40; 2,33) |
| | Spadek libido, n (%) | 11 (7) | 6 (4) | 2,01 (0,66; 6,79) |
| | Zaburzenia ejakulacji, n (%) | 8 (5) | 2 (1) | 4,40 (0,85; 43,07) |
| Zaburzenia ze strony piersi | Bolesność piersi, n (%) | 8 (5) | 5 (3) | 1,73 (0,48; 6,86) |
| | Powiększenie piersi, n (%) | 5 (3) | 1 (1) | 5,42 (0,59; 258,10) |
| Zaburzenia sercowo-naczyniowe | Choroba wieńcowa lub miażdżyca, n (%) | 2 (1) | 4 (3) | 0,53 (0,17; 2,70)* |
| | Przypadki niedokrwienia naczyniowo-mózgowego, n (%) | 3 (2) | 1 (1) | 3,21 (0,25; 169,50) |
| | Choroba naczyń obwodowych, n (%) | 2 (1) | 1 (1) | 2,12 (0,11; 126,12) |

| Zdarzenia niepożądane | | REDEEM N=302 | | |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------|----------------------|
| | | DUT N=147 | PL N=155 | OR (95 % CI) |
| | Ostry zespół wieńcowy, n (%) | 1 (1) | 0 (0) | 7,80 (0,15; 393,75)* |
| | Niewydolność serca, n (%) | 0 (0) | 1 (1) | 0,14 (0,00; 7,19)* |

*Obliczono metodą Peto.

Odnotowane zdarzenia niepożądane związane były z zaburzeniami funkcji seksualnych, dolegliwościami piersi oraz układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej rejestrowane zdarzenia niepożądane związane były z zaburzeniami funkcji seksualnych. Dla wszystkich występujących zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie przedstawionych danych iloraz szans, jednakże w żadnym z przypadków nie uzyskano istotności statystycznej.

10.3.1.4. Kaplan 2012 [26]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne (*Kaplan 2012*), w którym analizie poddano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterynu i finasterynu w monoterapii przez okres 5 lat u pacjentów z BPH. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 154.
Charakterystyka badania *Kaplan 2012*.

| Badanie | | <i>Kaplan 2012</i> |
|-----------------|----------------------------|---|
| | Ocena w skali Jadad | nie dotyczy |
| | Liczba ośrodków | 1 |
| Metodyka | rodzaj badania | badanie retrospektywne |
| | randomizacja | nie dotyczy |
| | zaślepienie | nie dotyczy |
| | hipoteza badawcza | nie dotyczy, badanie zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dutasterynu i finasterynu |
| | Interwencja | I grupa: dutasteryd w monoterapii (0,5 mg/dobę), II grupa: finasteryd w monoterapii (5 mg/dobę) |

| Badanie | Kaplan 2012 |
|---|---|
| Informacje o utracie pacjentów z badania | po zakończeniu okresu objętego analizą w leczeniu pozostawało nadal 57,4% pacjentów leczonych finasterydem i 42,5% pacjentów przyjmujących dutasteryd |
| Populacja ITT | nie dotyczy |
| Źródła finansowania | bd |
| Publikacje do badania | Kaplan 2012 |

W badaniu uwzględniono dane łącznie 378 pacjentów. Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 155.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Kaplan 2012*

| Parametr | Kaplan 2012 | |
|---|-------------|-------------|
| | DUT | FIN |
| Liczebność populacji, N | 211 | 197 |
| Liczba punktów w skali IPSS, średnia (SD) | 16,3 (3,7) | 15,9 (3,3) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 4,8 (3,1) | 4,5 (3,3) |
| Maksymalny przepływ cewkowy w ml/s, średnia (SD) | 10,3 (2,4) | 10,4 (2,1) |
| Objętość gruczołu krokowego, średnia w ml (SD) | 57,6 (13,3) | 58,7 (15,8) |

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii w trakcie 5 lat objętych analizą.

Tabela 156.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii w okresie objętym analizą ogółem i z poszczególnych przyczyn

| Rezygnacja z badania | Kaplan 2012 | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | DUT N=211 | FIN N=197 |
| Ogółem, n (%) | 121 (57,5) | 84 (42,6) |
| Zaburzenia erekcji, n (%) | 15 (7,1) | 7 (3,6) |
| Zaburzenia ejakulacji, n (%) | 10 (4,7) | 7 (3,6) |
| Spadek libido, n (%) | 11 (5,2) | 6 (3,1) |
| Nudności, n (%) | 4 (1,9) | 3 (1,5) |
| Podrażnienie skóry, n (%) | 2 (0,9) | 2 (1,0) |
| Zatkany nos, n (%) | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Kaszel, n (5) | 1 (0,5) | 0 (0) |

| Rezygnacja z badania | Kaplan 2012 | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| | DUT N=211 | FIN N=197 |
| Utrata z okresu obserwacji, n (%) | 77 (36,5) | 58 (29,4) |

Autorzy badania podają, iż pacjenci raportowali ponadto wrażliwość oraz powiększenie piersi (9 pts leczonych DUT i 3 pts leczonych FIN).

10.4. Analiza bezpieczeństwa stosowania monoterapii tamsulozyną

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano publikację *Schulman 2001* [27] dotyczącą badań mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania tamsulozyny u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W publikacji przedstawiono zbiorcze dane pochodzące z dwóch badań *open-label* będących przedłużeniem: 1) 2 badań RCT z podwójnym zaślepieniem porównujących efektywność kliniczną tamsulozyny z placebo oraz 2) badania RCT z podwójnym zaślepieniem porównującego tamsulozynę z alfuzosyną. Do faz *open-label* włączono pacjentów z 87 ośrodków na terenie 10 krajów europejskich.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 157.
Charakterystyka badania Schulman 2001

| Badanie | Schulman 2001 | |
|-----------------------------------|--|---|
| Ocena w skali Jadad | nie dotyczy | |
| Liczba ośrodków | 87 na terenie 10 krajów europejskich | |
| Metodyka | rodzaj badania | 2 badania <i>open-label</i> , <i>single-arm</i> |
| | randomizacja | nie dotyczy |
| | zaślepienie | nie dotyczy |
| | hipoteza badawcza | nie dotyczy, celem badania była ocena efektywności klinicznej tamsulozyny stosowanej długoterminowo |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali Boyarsky'ego; jakość życia; zmiana maksymalnego przepływu cewkowego; bezpieczeństwo. | |
| Rodzaj interwencji | tamsulozyna w dawce 0,4 mg/dobę, dawka mogła zostać zwiększona do 0,8 mg/dobę | |
| Kryteria włączenia | <p>Pacjenci, którzy ukończyli właściwe badania RCT i zostali włączeni do fazy <i>extention</i>, spełniali poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalny przepływ cewkowy: 4-12 ml/s; zdiagnozowany BPH; liczba punktów w skali Boyarsky'ego >6; | |

| Badanie | Schulman 2001 |
|----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> kompletna dokumentacja medyczna z ostatniej wizyty kontrolnej badania RCT; parametry biochemiczne i hematologiczne w granicach normy; zgoda na udział w badaniu. |
| Okres obserwacji | 4 lata |
| Utrata pacjentów z badania | przed wizytą w 192 tygodniu z badania utracono łącznie 342 pacjentów (66%), w tym 86 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych |
| Populacja ITT | nie dotyczy, wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na wszystkich pacjentów włączonych do badania |
| Źródła finansowania | nie podano |
| Publikacje do badania | Schulman 2001 |

Charakterystykę pacjentów uwzględnionych w fazach extention przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 158.
Łączna charakterystyka pacjentów włączonych do faz extention.

| Parametr | Schulman 2001 |
|---|---------------------|
| | TAM |
| Liczebność populacji, N | 516 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 63,5 (8,1) |
| Waga w kg, średnia (SD) | 77,6 (10,3) |
| Liczba punktów w skali Boyarsky'ego, średnia (SD) | 9,6 (3,0) N=511 |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 3,6 (4,2) N=467 |
| Maksymalny przepływ cewkowy w ml/s, średnia (SD) | 10,1 (3,2) N=491 |

Autorzy badania Schulman 2001 podają, iż w trakcie 4 lat terapii u 76% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Za prawdopodobnie związane z podanym leczeniem uznano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły jedynie u 26% pacjentów. W tabeli poniżej zaprezentowano zdarzenia niepożądane rejestrowane u $\geq 1\%$ pacjentów w trakcie 4 lat terapii.

Tabela 159.
Zdarzenia niepożądane rejestrowane u $\geq 1\%$ pacjentów w trakcie 4 lat terapii.

| Zdarzenie niepożądane | Schulman 2001 N=516 | |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------|
| | Ogółem | Związane z leczeniem |
| Ogółem, n (%) | 390 (76) | 132 (26) |
| Zawroty głowy, n (%) | 44 (8,5) | 30 (5,8) |
| Zaburzenia ejakulacji, n (%) | 25 (4,9) | 22 (4,3) |
| Ból głowy, n (%) | 24 (4,7) | 7 (1,4) |
| Astenia, n (%) | 20 (3,9) | 10 (1,9) |
| Katar, n (%) | 18 (3,5) | 3 (0,6) |
| Niedociśnienie ortostatyczne, n (%) | 15 (2,9) | 14 (2,7) |
| Palpitacje, n (%) | 14 (2,7) | 7 (1,4) |
| Suchość w ustach, n (%) | 8 (1,6) | 6 (1,2) |
| Omdlenie, n (%) | 5 (1,0) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia erekcji, n (%) | 28 (5,4) | 15 (2,9) |
| Obniżenie libido, n (%) | 6 (1,2) | 4 (0,8) |
| Zatrzymanie moczu, n (%) | 23 (4,5) | 1 (0,2) |

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli powyżej w trakcie 4 lat terapii tamsulozyną najczęściej rejestrowano zawroty i ból głowy, zaburzenia ejakulacji, astenię i katar.

Ponadto przedstawiono informację, iż ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 117 pacjentów (23%). Wśród najczęściej występujących ($\geq 1\%$ pts) wymieniało: zatrzymanie moczu (3,3%), zaburzenia w obrębie prostaty (1,7%); dławica piersiowa (1,4%), rak prostaty (1,4%). Zarejestrowano 2 zgony, uznane za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

Autorzy badania uznali, iż długoterminowe leczenie tamsulozyną pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego jest terapią dobrze tolerowaną.

11. PODSUMOWANIE

Analiza efektywności klinicznej dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu z finasterydem podawanym również w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w leczeniu pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne, jednoosrodkowe badanie kliniczne (*Mohanty 2006*) z randomizacją (*podtyp II A*) i bez zaślepienia (*open-label*). W badaniu bezpośrednio oceniano efektywność kliniczną dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do terapii finasterydem również podawanego

w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Do grupy przyjmujących DUT/TAM losowo przydzielono 52 pacjentów, natomiast do grupy przyjmującej FIN/TAM 53 pacjentów. Całkowity okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Dane dla efektywności klinicznej zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji: 12 i 24 tygodnie.

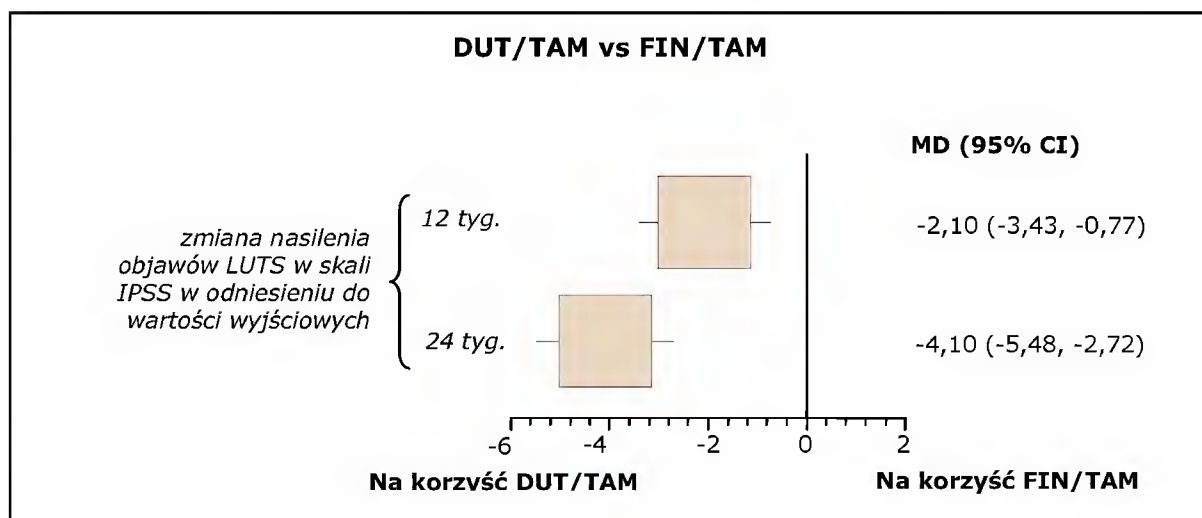
Analiza skuteczności klinicznej

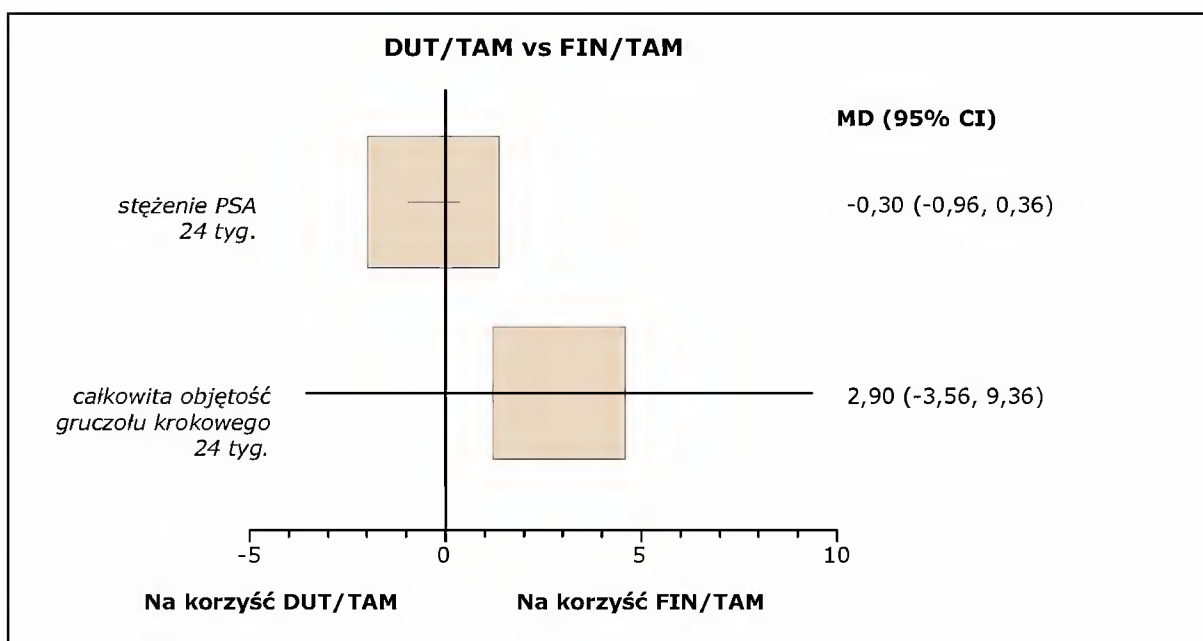
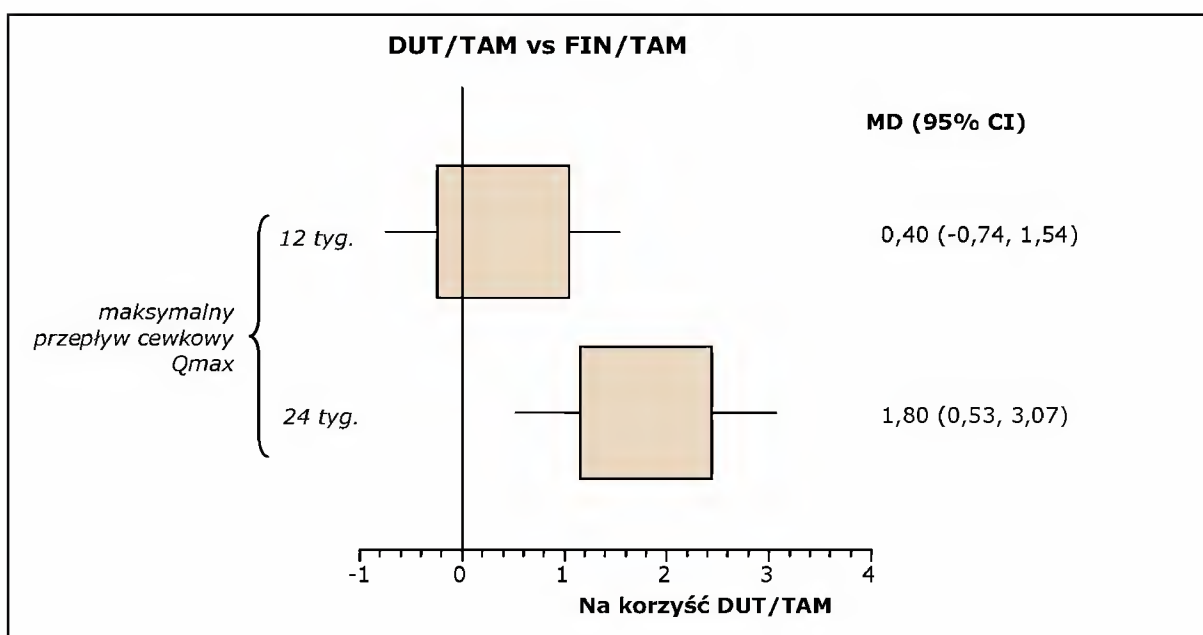
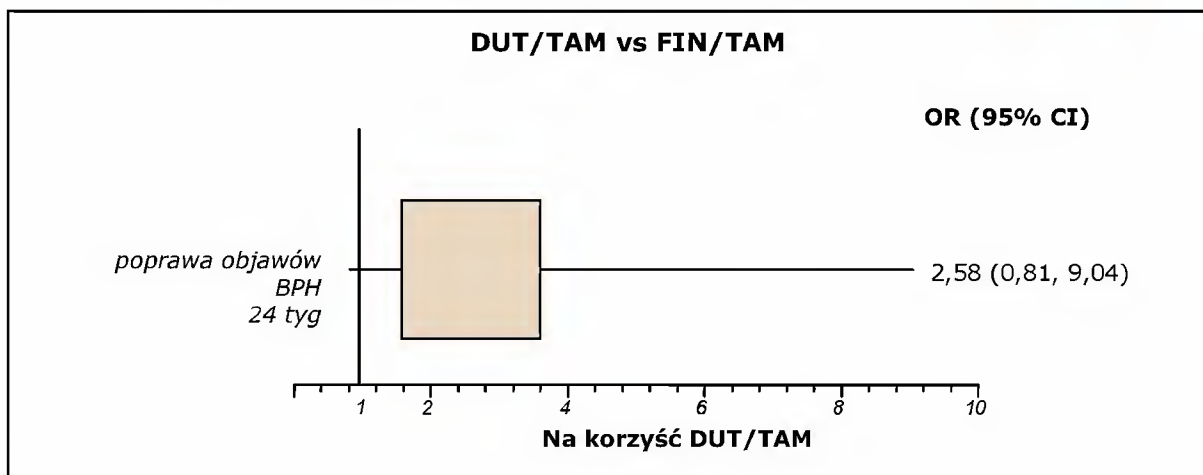
Przeprowadzona analiza skuteczności wykazała brak statystycznie istotnych różnic w poprawie objawów związanych z BPH, częstości występowania zaburzeń seksualnych, zmianach stężenia swoistego antygeny sterczowego oraz całkowitej objętości gruczołu krokowego. Wykazano natomiast, iż stosowanie dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną przez okres 12 i 24 tygodni związane jest z istotnie większą redukcją nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do interwencji alternatywnej (FIN/TAM).

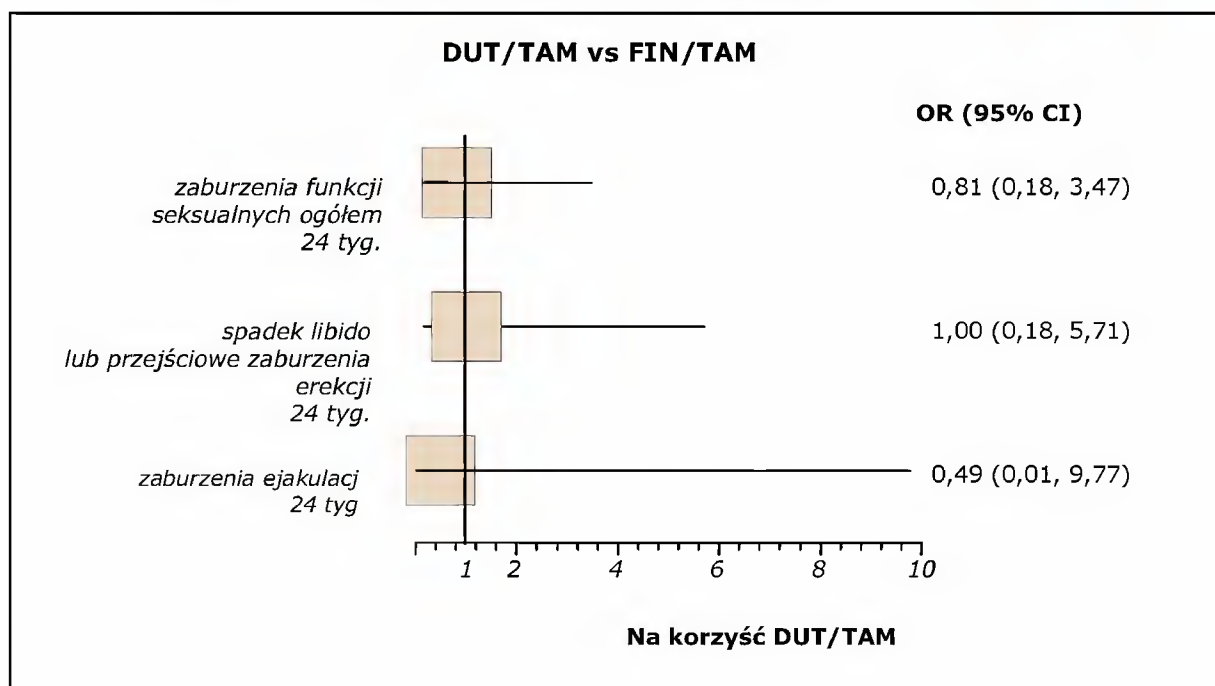
W obu grupach terapeutycznych uzyskano klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w odniesieniu do wartości wyjściowych (wg opinii eksperta medycznego).

Ponadto oceniana interwencja podawana przez okres 24 tygodni istotnie lepiej poprawia maksymalny przepływ cewkowy w porównaniu do finasterydu stosowanego w połączeniu z tamsulozyną.

Ponadto autorzy badania *Mohanty 2006* przedstawili informację, iż przez cały okres trwania badania nie odnotowano przypadków ostrego zatrzymania moczu (AUR)



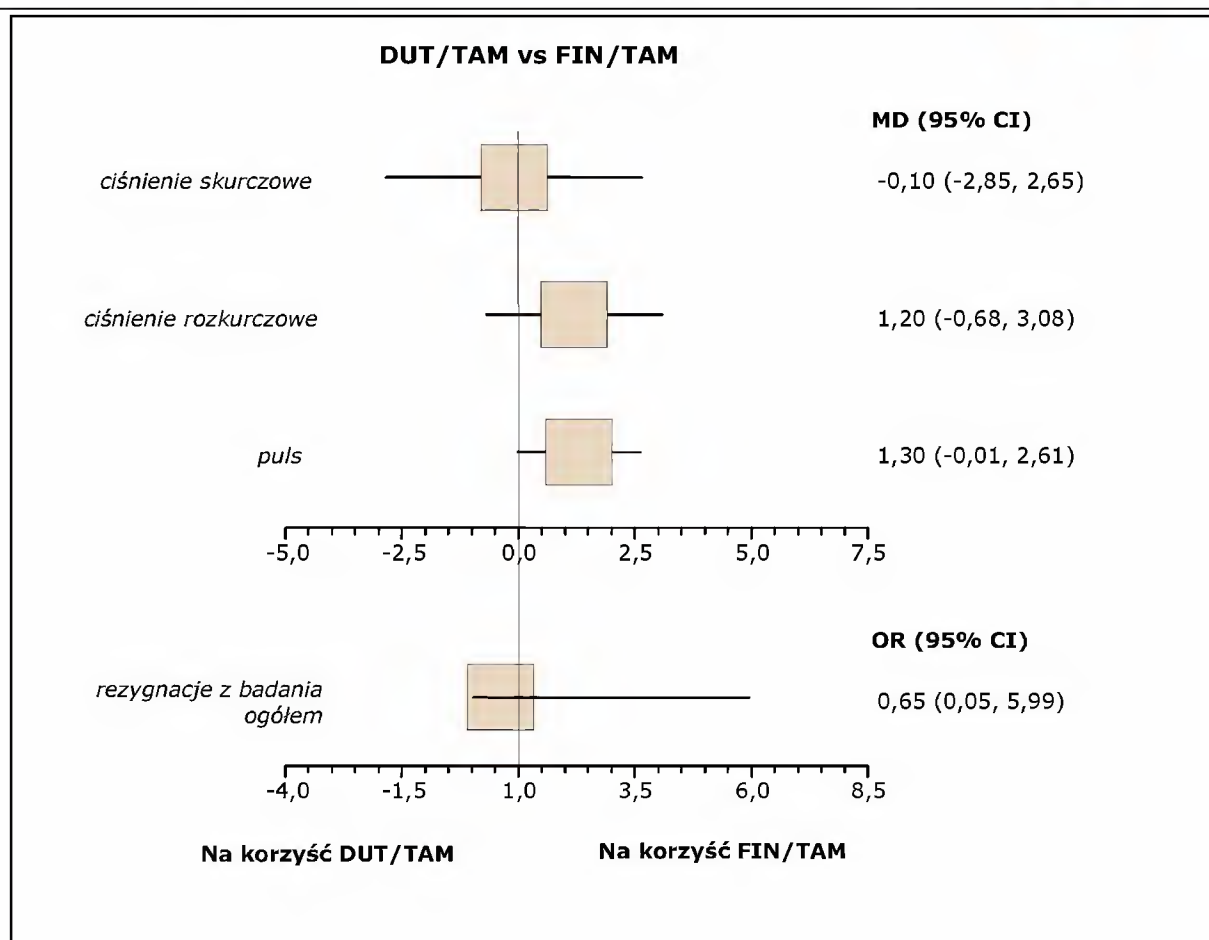




Bezpieczeństwo

Wśród pacjentów leczonych dutasterylem w połączeniu z tamsulozyną oraz finasterydem w połączeniu z tamsulozyną odnotowano porównywalną częstość występowania rezygnacji z badania ogółem po 24 tygodniach leczenia. W ocenie skuteczności nie wykazano także różnic w analizowanych parametrach życiowych: skurczowe

ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi, tętno, pomiędzy ocenianymi grupami 24 tygodniach terapii. Autorzy badania podali również informację, iż w obu grupach terapeutycznych nie zarejestrowano zmian w wynikach testów oceniających funkcję wątroby w odniesieniu do wartości wyjściowych.



Analiza efektywności klinicznej dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu z tamsulozyną podawaną w monoterapii w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane (podtyp II A) badanie kliniczne z podwójnym zaslepieniem (CombAT). Badanie porównuje bezpośrednio m.in. dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną z monoterapią przy użyciu tamsulozyny w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). W analizie zostały uwzględnione wyniki dla: 1610 pacjentów z grupy dutasterytu

w skojarzeniu z tamsulozyną oraz 1611 pacjentów z grupy monoterapii przy użyciu tamsulozyny (w dawce 0,4 mg/dobę Wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji równych 2 oraz 4 lata. Zastosowano następujący schemat terapeutyczny:

- (DUT+TAM) dutasteryd w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg raz dziennie;
- (TAM+PL) tamsulozyna w dawce 0,4 mg/dobę, raz dziennie.

Analiza skuteczności klinicznej

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice, na korzyść ocenianej interwencji, w szansie wystąpienia: ostrego zatrzymania moczu,

konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, wystąpienia pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, wystąpienia pierwszej klinicznej progresji BPH oraz

składowych progresji: wzrostu liczby punktów w skali IPSS ≥ 4 i wystąpienia AUR związanego z BPH w 4-letnim okresie leczenia. Dla pozostałych składowych progresji tj. związanych z BPH: nietrzymania moczu, infekcji dróg moczowych lub urosepsy oraz niewydolności nerek nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.

Przeprowadzona przez autorów analizy oraz autorów badania analiza statystyczna wykazała, iż dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej w porównaniu z tamsulozyną w monoterapii redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych zarówno ogółem jak i w fazie napełniania oraz opróżniania pęcherza.

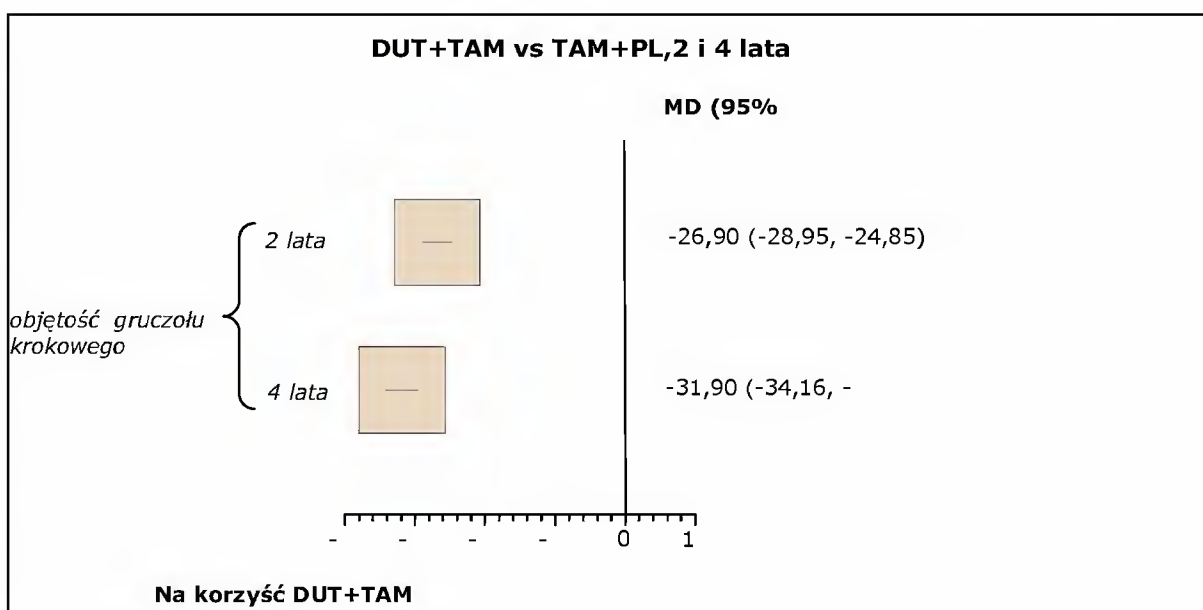
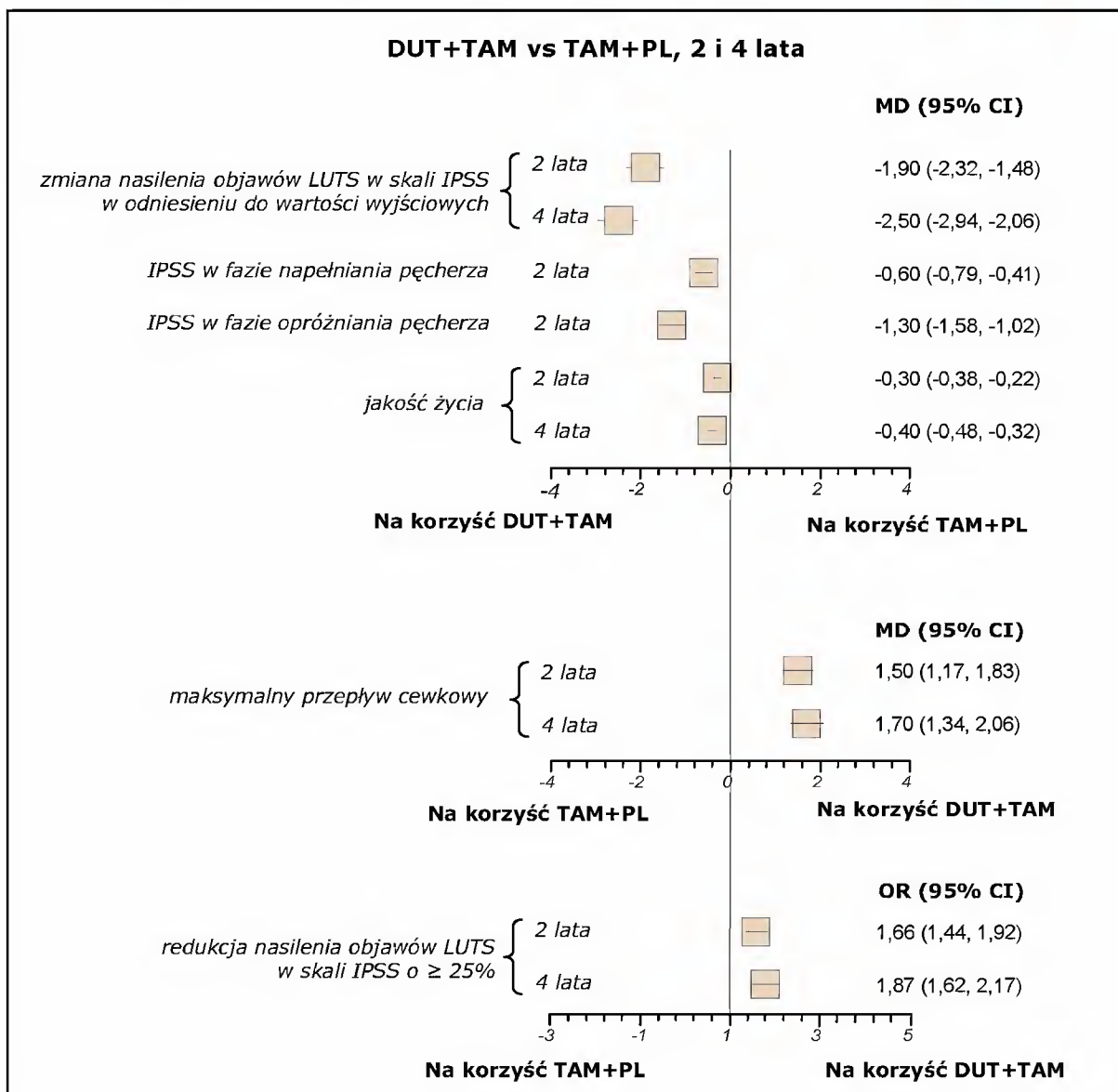
Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego należy zaznaczyć, iż klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (redukcja o ≥ 4 pkt) uzyskano w obu grupach terapeutycznych po 2 latach. Po 4-letnim okresie obserwacji redukcja była klinicznie istotna jedynie w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

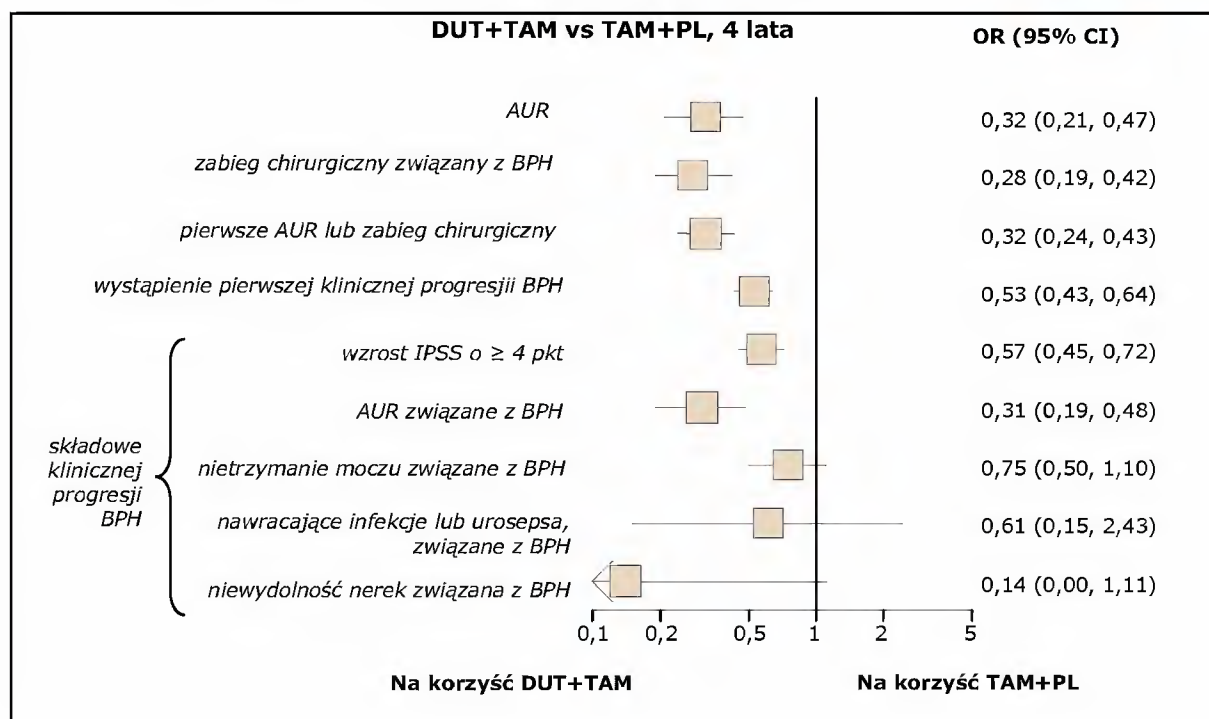
Szansa redukcji nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ w grupie DUT+TAM jest istotnie większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie TAM+PL.

Z przeprowadzonej analizy statystycznej wynika ponadto, iż pacjenci leczeni terapią skojarzoną istotnie lepiej oceniają jakość życia (w oparciu o pyt.8 kwestionariusza IPSS) w porównaniu do pacjentów leczonych tamsulozyną w monoterapii zarówno po 2 jak i po 4 latach terapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (DUT+TAM) powoduje ponadto istotnie większą poprawę maksymalnego przepływu cewkowego po 2 i 4 latach terapii w porównaniu do monoterapii tamsulozyną, w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności wskazują, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (DUT+ vs TAM+PL) podczas obu okresów obserwacji (2- i 4-letniego) wystąpiły istotnie statystyczne różnice w średniej procentowej redukcji objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych, na korzyść terapii skojarzonej.



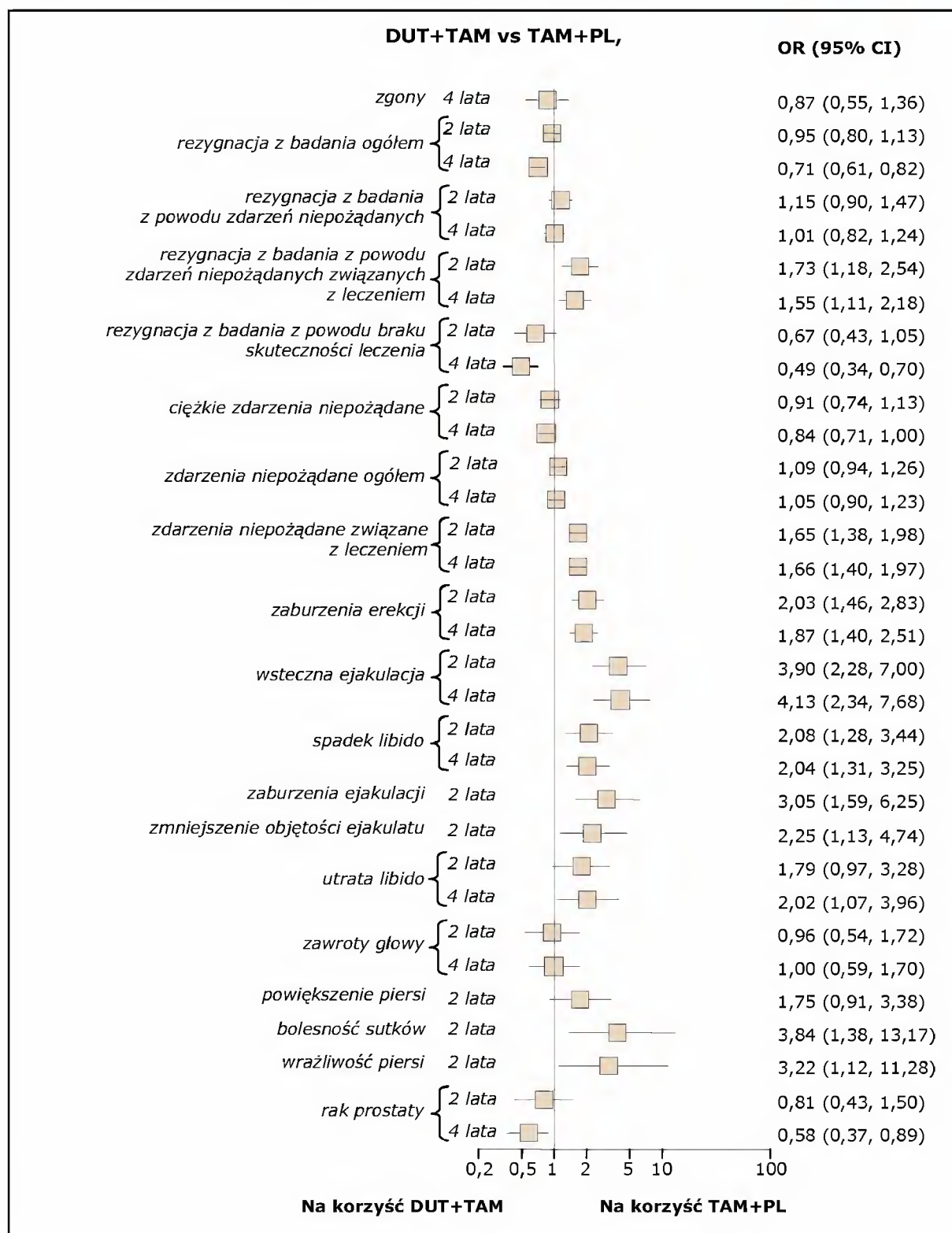


Bezpieczeństwo

Zgodnie z przeprowadzoną analizą statystyczną stwierdzono brak różnic w częstości występowania zgonów w 4-letnim okresie leczenia oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 2- i 4-letnim okresie obserwacji, rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności leczenia w 2-letnim okresie leczenia. Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii po 4 latach obserwacji. Rezygnacje z badania spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem występowały istotnie częściej w grupie DUT+TAM.

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie 2 lat leczenia oraz zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie obserwacji równym 2 i 4 lata. Obliczony iloraz szans dla wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem rejestrowano istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną zarówno w 2- jak i 4-letnim okresie obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zawrotów głowy w okresie obserwacji równym 2 i 4 lata, utraty libido oraz powiększenia piersi po 2 latach leczenia. Pozostałe zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem i występujące z częstością $\geq 1\%$ jak: zaburzenia erekcji, wsteczna ejakulacja oraz spadek libido po 2 i 4 latach; utrata libido po 4 latach leczenia oraz zaburzenia ejakulacji, zmniejszenie objętości ejakulatu, bolesność sutków i wrażliwość piersi po 2 latach leczenia występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję. Analiza statystyczna wykazała, iż rak prostaty występował istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych monoterapią tamsulozyną w 4-letnim okresie obserwacji. Analogicznej zależności nie stwierdzono dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata.



Analiza efektywności klinicznej dutasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu z dutasterydem podawanym w monoterapii w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane (podtyp II A) badanie kliniczne z podwójnym zaslepieniem (COMBAT). Badanie porównuje bezpośrednio m.in. dutasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną z monoterapią przy użyciu dutasterydu w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). W analizie zostały uwzględnione wyniki dla: 1610 pacjentów z grupy dutasterydu

w skojarzeniu z tamsulozyną oraz 1623 pacjentów z grupy przyjmującej dutasteryd w monoterapii (w dawce 0,5 mg/dobę). Wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji równych: 2 oraz 4 lata. Zastosowano następujący schemat terapeutyczny:

- (DUT+TAM) dutasteryd w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg raz dziennie;
- (DUT+PL) dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę, raz dziennie

Analiza skuteczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (DUT+TAM vs DUT+PL) odnotowano istotne statystycznie różnice, na korzyść ocenianej interwencji, w szansie wystąpienia pierwszej klinicznej progresji oraz składowej progresji: wzrostu liczby punktów w skali IPSS o ≥ 4 dla 4-letniego okresu obserwacji.

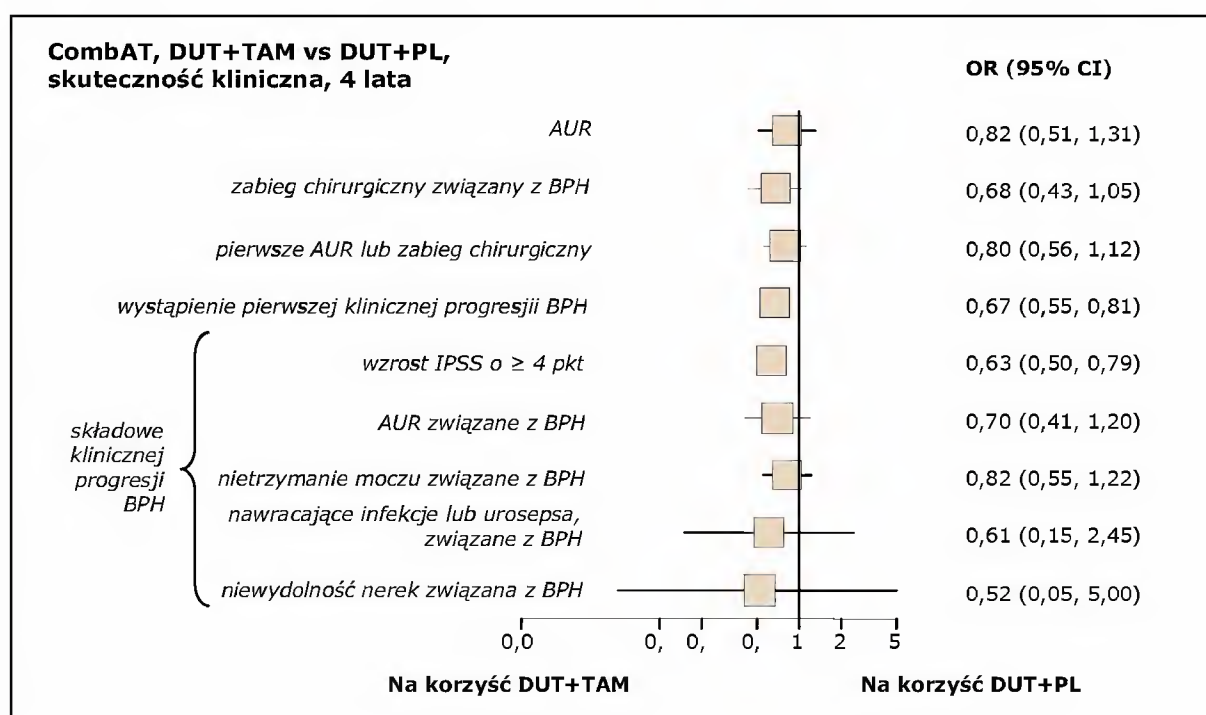
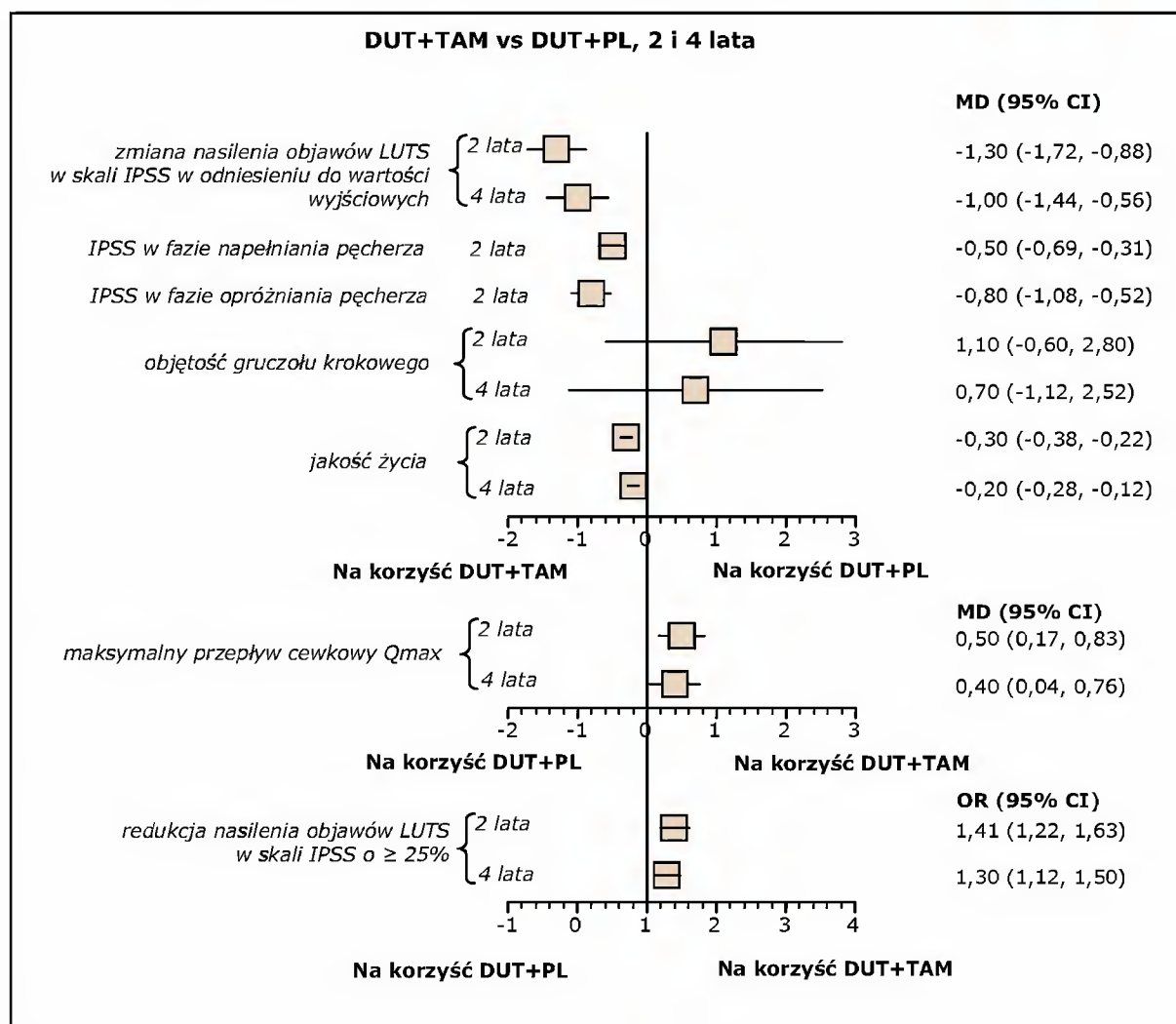
Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata tj. ostrego zatrzymania moczu, konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z BPH oraz wystąpienia pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH nie wykazano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania.

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych oraz informacjach podanych przez autorów badania stwierdzono, iż dutasteryd stosowany w skojarzeniu z tamsulozyną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej w porównaniu z dutasterydem w monoterapii redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS w odniesieniu do wartości wyjściowych zarówno ogółem jak i w podziale na fazę napełniania i opróżniania pęcherza.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego należy zaznaczyć, iż klinicznie istotną redukcję nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (redukcja o ≥ 4 pkt) uzyskano w obu grupach terapeutycznych zarówno w 2- jak i 4-letnim okresie obserwacji

Szansa redukcji nasilenia objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ w grupie DUT+TAM jest istotnie większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie DUT+PL. Ponadto z przeprowadzonej analizy statystycznej wynika, iż pacjenci leczeni terapią skojarzoną przez okres 2 i 4 lat istotnie lepiej oceniają jakość życia (w oparciu o pyt.8 kwestionariusza IPSS) w porównaniu do pacjentów leczonych dutasterydem w monoterapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (DUT+TAM) powoduje ponadto istotnie większą poprawę maksymalnego przepływu cewkowego po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do monoterapii dutasterydem. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w średniej procentowej redukcji objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych.



Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak różnic w częstości występowania zgonów oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji, a także rezygnacji z badania ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii w 2- i 4-letnim okresie obserwacji. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji alternatywnej (DUT+PL) wystąpiły w przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 2-letnim okresie leczenia oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zarówno dla 2- jak i 4-letniego okresu obserwacji.

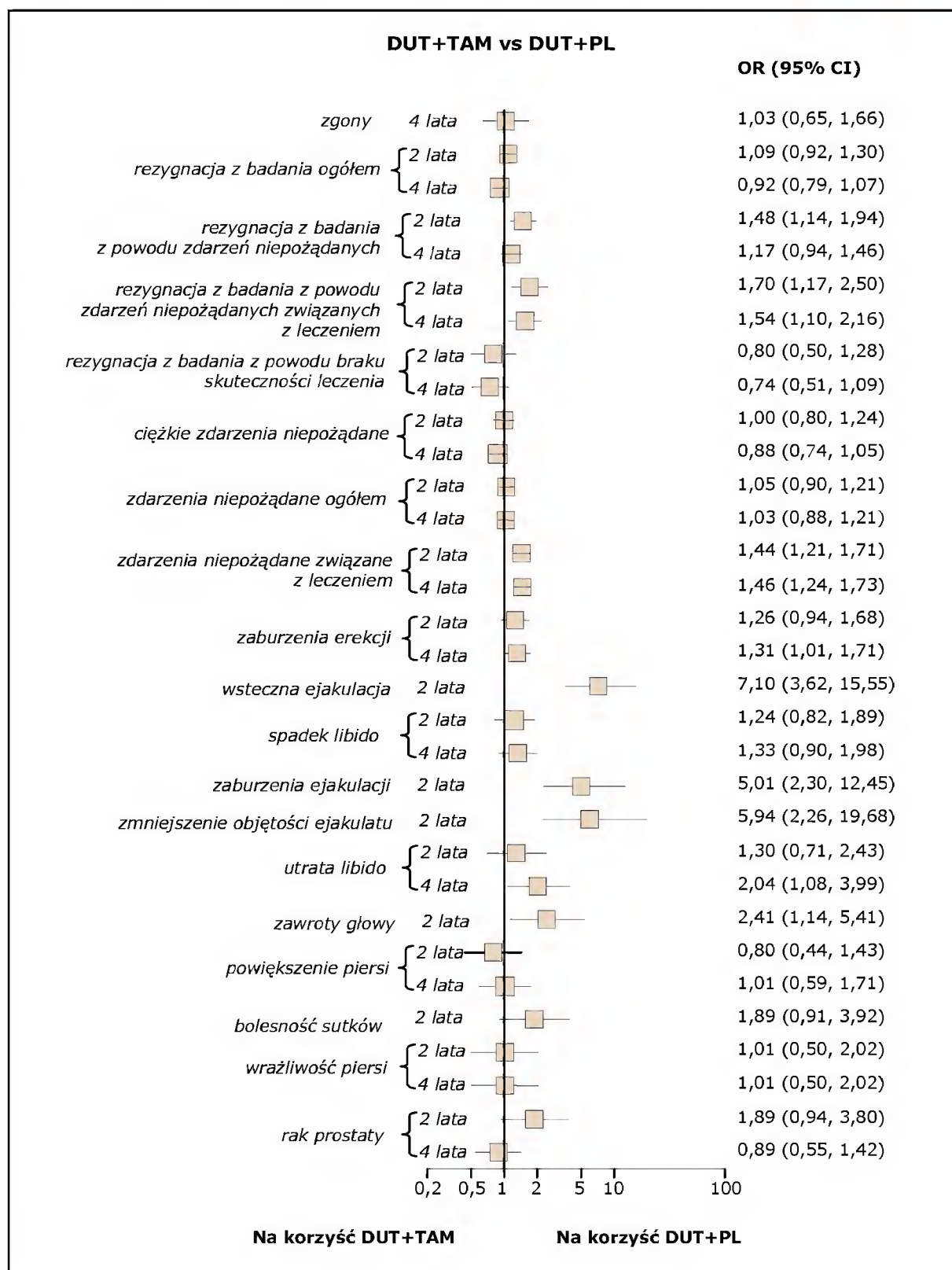
Opierając się na wykonanych analizach statystycznych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem w obu analizowanych okresach obserwacji (2 i 4 lata).

Natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (DUT+TAM) w obu okresach obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania: spadku libido, powiększenia piersi oraz wrażliwości piersi w 2- i 4-letnim okresie obserwacji, zaburzeń erekcji, utraty libido oraz bolesności sutków w 2-letnim okresie obserwacji.

Pozostałe zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem i występujące z częstością $\geq 1\%$ jak: zaburzenia erekcji oraz utrata libido po 4 latach; zawroty głowy, zmniejszenie objętości ejakulatu i wsteczna ejakulacja po 2 latach terapii występowały istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję.

Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania raka prostaty w obu porównywanych grupach.



12. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 160.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Mohanty 2006*, w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT + TAM vs FIN + TAM u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNI/NNH MD (95 %CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|----------------|------------------|----------------------------|--------------------------------|--|----------------|-----------|
| punkt końcowy: ostre zatrzymanie moczu | | | | | | | | |
| <i>Mohanty 2006</i> | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | 24 tyg. nie odnotowano wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych | średnia*** | krytyczna |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>) | | | | | | | | |
| <i>Mohanty 2006</i> | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | 12 tyg. MD = -2,1 (-3,43; -0,77)^ | średnia*** | ważna |
| | | | | | | 24 tyg. MD = -4,1 (-5,48; -2,72)^ | | |
| punkt końcowy: poprawa objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego | | | | | | | | |
| <i>Mohanty 2006</i> | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | 24 tyg. OR = 2,58 (0,81; 9,04) | średnia*** | ważna |
| punkt końcowy: zaburzenia funkcji seksualnych ogo | | | | | | | | |
| <i>Mohanty 2006</i> | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | 24 tyg. OR = 0,81 (0,18; 3,47) | średnia*** | ważna |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH MD (95 %CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|----------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| punkt końcowy: spadek libido lub przejściowe zaburzenia erekcji | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczne ograniczenia** | - | 24 tyg OR = 1,00 (0,18; 5,71) | średnia*** | ważna |
| punkt końcowy: zaburzenia ejakulacji | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczne ograniczenia** | - | 24 tyg. OR = 0,49 (0,01; 9,77) | średnia*** | ważna |
| punkt końcowy: maksymalny przepływ cewkowy | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczne ograniczenia** | - | 12 tyg. MD = 0,4 (-0,74; 1,54) [^] | średnia*** | ważna |
| | | | | | | 24 tyg. MD = 1,8 (0,53; 3,07) [^] | | |
| punkt końcowy: stężenie specyficznego antygeny sterczowego | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczne ograniczenia** | - | 24 tyg. MD -0,3 (-0,96; 0,36) [^] | średnia*** | ważna |
| punkt końcowy: całkowita objętość gruczołu krokowego | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczne ograniczenia** | - | 24 tyg. MD = 2,9 (-3,56; 9,36) [^] | średnia*** | ważna |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

*Badanie typu *open-label* (brak maskowania)

**Niewystarczający okres obserwacji oraz liczba pacjentów w badaniu

***Analiza ITT niezachowana

[^] Różnica średnich zmian

Tabela 161.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Mohanty 2006*, w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs FIN + TAM u pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH MD (95%CI) | Jakość wyników | Waga |
|---|-----------------------|----------------|------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------|
| punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | 24 tyg. OR = 0,65 (0,05; 5,99) | średnia*** | krytyczna |
| punkt końcowy: parametry życiowe | | | | | | | | |
| Mohanty 2006 | z randomizacją (II A) | ograniczone* | nie dotyczy | nieznaczące ograniczenia** | - | - | średnia*** | krytyczna |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

*Badanie typu *open-label* (brak maskowania)

**Niewystarczający okres obserwacji oraz liczba pacjentów w badaniu

***Analiza ITT niezachowana

Tabela 162.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *CombAT*, w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT/TAM vs TAM/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|----------------|-----------|
| punkt końcowy: ostre zatrzymanie moczu | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,32 (0,21; 0,47) RR = 0,33 (0,23; 0,48) NNT = 23 (17; 32) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: zabiegi chirurgiczne związane z BPH | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,28 (0,19; 0,42) RR = 0,30 (0,21; 0,43) NNT = 19 (15; 26) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny z powodu BPH | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,32 (0,24; 0,43) RR = 0,35 (0,27; 0,46) NNT = 13 (11; 18) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH ogółem | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,53 (0,43; 0,64) RR = 0,59 (0,50; 0,69) NNT = 12 (9; 16) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: wzrost liczby punktów w skali IPSS ≥ 4 podczas 2 kolejnych wizyt | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,57 (0,45; 0,72) RR = 0,61 (0,50; 0,69) NNT = 18 (13; 30) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: AUR związane z BPH | | | | | | | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,31 (0,19; 0,48) RR = 0,32(0,21; 0,49) NNT = 29 (21; 44) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: nietrzymanie moczu związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,75 (0,50; 1,1) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: nawracające infekcje lub urosepsa, związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,61 (0,15; 2,43) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: niewydolność nerek związana z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,14 (0,0; 1,11) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -1,9 (-2,32;-1,48)^ | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = -2,5 (-2,94;-2,06)^ | | |
| punkt końcowy: redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: ≥25% po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją | bez poważnych | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,66 (1,44; 1,92)^ RR = 1,22 (1,15; 1,29) | wysoka | ważne |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| | (II A) | ograniczeń | | | | NNT = 9 (7; 12) | | |
| | | | | | | 4 lata OR = -2,5 (-2,94; -2,06) [^] RR = 1,29 (1,22; 1,37) NNT = 7 (6; 9) | | |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w fazie napełniania (storage) | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -0,6 (-0,79; -0,41) [^] | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata p<0,001 | | |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w fazie opróżniania (voiding) | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -1,3 (-1,58; -1,02) [^] | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata p<0,001 | | |
| punkt końcowy: maksymalny przepływ cewkowy | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = 1,50 (1,17; 1,83) [^] | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = 1,70 (1,34; 2,06) [^] | | |
| punkt końcowy: całkowita objętość gruczołu krokowego | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -26,90 (-28,95; -24,85) [^] | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = -31,90 (-34,16; -29,64) [^] | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|----------------|-------|
| punkt końcowy: jakość życia (BPH related health status) | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata | | |
| | | | | | | MD = -0,30 (-0,38; -0,22) [^] | | |
| | | | | | | MD = -0,40 (-0,48; -0,32) [^] | | |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

[^]Różnica średnich zmian

Tabela 163.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania **CombAT**, w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs TAM/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga | |
|---|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|------------------------|-----------|-----------|
| punkt końcowy: zgony | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata | OR = 0,87 (0,55; 1,36) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania ogółem | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | krytyczne | |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| | | | | | | OR = 0,95 (0,80; 1,13) | | | |
| | | | | | | OR = 0,71 (0,61; 0,82) RR = 0,80 (0,73; 0,88) NNT = 13 (10; 23) | | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga | |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|----------------------|--|--------|-----------|
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | OR = 1,15 (0,90; 1,47) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | OR = 1,73 (1,18; 2,54) RR = 1,69 (1,19; 2,39) NNH = 51 (30; 155) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2* | 2 lata | OR = 0,67 (0,43; 1,05) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | OR = 0,91 (0,74; 1,13) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|----------------|-------|
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | OR = 1,09 (0,94;1,26) | | |
| | | | | | | 4 lata | | |
| | | | | | | OR = 1,05 (0,90; 1,23) | | |
| punkt końcowy: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | OR = 1,65 (1,38; 1,98) RR = 1,50 (1,30; 1,73) NNH = 13 (10; 20) | | |
| | | | | | | 4 lata | | |
| | | | | | | OR = 1,66 (1,40; 1,97) RR = 1,47 (1,30; 1,68) NNH = 12 (9; 17) | | |
| punkt końcowy: zaburzenia erekcji | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | OR = 2,03 (1,46; 2,83) RR = 1,95 (1,45; 2,64) NNH = 28 (20;50) | | |
| | | | | | | 4 lata | | |
| | | | | | | OR = 1,87 (1,40; 2,51) RR = 1,79 (1,38; 2,33) NNH = 26 (18; 45) | | |
| punkt końcowy: wsteczna ejakulacja | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata | wysoka | ważna |
| | | | | | | OR = 3,90 (2,28; 7,00) RR = 3,78 (2,27; 6,29) NNH = 33 (24; 50) | | |
| | | | | | | 4 lata | | |
| | | | | | | OR = 4,13 (2,34; 7,68) RR = 4,00 (2,34; 6,85) NNH = 34 (25,52) | | |
| punkt końcowy: obniżenie libido | | | | | | | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|----------------------|----------------|-------|
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: utrata libido | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2* | 2 lata | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: zawroty głowy | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: zaburzenia ejakulacji | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: zmniejszenie objętości ejakulatu | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata | wysoka | ważna |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga |
|---|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| punkt końcowy: powiększenie piersi | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,75 (0,91; 3,38) | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: bolesność sutków | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 3,84 (1,38; 13,17) RR = 3,80 (1,48; 9,81) NNH = 115 (65; 333) | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: bolesność piersi | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 3,22 (1,12; 11,28) RR = 3,20 (1,22; 8,40) NNH = 147 (76; 712) | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: rak prostaty | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 0,81 (0,43; 1,50) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata OR = 0,58 (0,37; 0,89) RR = 0,59 (0,39; 0,87) NNT = 63 (36; 238) | | |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

*Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym wystąpił dla 4-letniego okresu obserwacji

**Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym wystąpił dla 2-letniego okresu obserwacji

Tabela 164.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *CombAT*, w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT/TAM vs DUT/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-----------|
| punkt końcowy: ostre zatrzymanie moczu | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,82 (0,51; 1,31) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: zabiegi chirurgiczne związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,68 (0,43; 1,05) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: pierwsze ostre zatrzymanie moczu lub zabieg chirurgiczny z powodu BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 4 lata OR = 0,80 (0,56; 1,12) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH ogółem | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,67 (0,55; 0,81) RR = 0,71 (0,60; 0,84) NNT = 20 (14; 37) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: wzrost liczby punktów w skali IPSS ≥ 4 podczas 2 kolejnych wizyt | | | | | | | | |

Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego – analiza efektywności klinicznej

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|---|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|----------------|-------|
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,63 (0,50; 0,79) RR = 0,66 (0,54; 0,81) NNT = 23 (16; 44) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: AUR związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,70(0,41; 1,20) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: nietrzymanie moczu związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,82 (0,55; 1,22) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: nawracające infekcje dróg moczowych lub urosepsa, związane z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,61 (0,15; 2,45) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: niewydolność nerek związana z BPH | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 0,52 (0,05; 4,98) | wysoka | ważne |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS (International Prostate Symptom Score) | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -1,3 (-1,72; -0,88)^ | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = -1,0 (-1,44; -0,56)^ | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|----------------|-------|
| punkt końcowy: redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: $\geq 25\%$ po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,41 (1,22; 1,63) RR = 1,14 (1,08; 1,20) NNT = 13 (9; 22) | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata OR = 1,30 (1,12; 1,50) RR = 1,1 (1,04; 1,16) NNT = 17 (11; 37) | | |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w fazie napełniania (storage) | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -0,5 (-0,69; -0,31)^ | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata p < 0,001 | | |
| punkt końcowy: zmiana nasilenia objawów LUTS w skali IPSS w fazie opróżniania (voiding) | | | | | | | | |
| CombaAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -0,8 (-1,08; -0,52)^ | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata p < 0,001 | | |
| punkt końcowy: maksymalny przepływ cewkowy | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = 0,5 (0,17; 0,83)^ | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = 0,4 (0,04; 0,76)^ | | |
| punkt końcowy: całkowita objętość gruczołu krokowego | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją | bez poważnych | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -1,1 (-0,60; 2,80)^ | wysoka | ważne |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH (95% CI) MD (95% CI) | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| | (II A) | ograniczeń | | | | 4 lata MD = 0,70 (-1,12; 2,52) [^] | | |
| punkt końcowy: jakość życia (BPH related health status) | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata MD = -0,30 (-0,38;-0,22) [^] | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata MD = -0,20 (-0,28;-0,12) [^] | | |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

[^]Różnica średnich zmian

Tabela 165.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *CombAT*, w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs DUT/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNH/NNH | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-----------|
| punkt końcowy: zgony | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 4 lata OR = 1,03 (0,65; 1,66) | wysoka | krytyczna |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania ogółem | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,09 (0,92; 1,30) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata OR = 0,92 (0,79; 1,07) | | |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,48 (1,14; 1,94) RR = 1,44 (1,14; 1,82) NNH = 35 (21; 97) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata OR = 1,17 (0,94; 1,46) | | |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | | | | | | | | |
| <i>CombAT</i> | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,70 (1,17; 2,50) RR = 1,67 (1,18; 2,36) NNH = 52 (30; 165) | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata OR = 1,54 (1,10; 2,16) RR = 1,50 (1,11; 2,04) NNH = 50 (29; 193) | | |
| punkt końcowy: rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia | | | | | | | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNH/NNH | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|----------------------|----------------|-----------|
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2* | 2 lata | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | krytyczne |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata | | |
| punkt końcowy: zaburzenia erekcji | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | wysoka | ważne |
| | | | | | | 4 lata | | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga | |
|---|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|---|---|--------|-------|
| punkt końcowy: wsteczna ejakulacja | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 7,1 (3,62; 15,55) RR = 6,85 (3,59; 13,12) NNH = 28 (22; 39) | wysoka | ważna | |
| punkt końcowy: obniżenie libido | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata | OR = 1,24 (0,82; 1,89) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: utrata libido | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2* | 2 lata | OR = 1,30 (0,71; 2,43) OR = 2,04 (1,08; 3,99) RR = 2,02 (1,12; 3,63) NNH = 100 (53; 574) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata | | | |
| punkt końcowy: zawroty głowy | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 2,41 (1,14; 5,41) RR = 2,38 (1,20; 4,74) NNH = 107 (58; 467) | wysoka | ważna | |
| punkt końcowy: zaburzenia ejakulacji | | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 5,01 (2,30; 12,45) RR = 4,91 (2,35; 10,31) NNH = 52 (36; 87) | wysoka | ważna | |

| Badania | Rodzaj badania | Jakość badania | Zgodność wyników | Odniesienie | Inne czynniki ^{1,2,3} | Wyniki OR/RR/NNT/NNH | Jakość wyników | Waga |
|--|-----------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------------------------|--|----------------|-------|
| punkt końcowy: zmniejszenie objętości ejakulatu | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | 2 | 2 lata OR = 5,94 (2,26; 19,68) RR = 5,85 (2,35; 14,60) NNH = 67 (44; 119) | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: powiększenie piersi | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 0,80 (0,44; 1,43) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata OR = 1,01 (0,59; 1,71) | | |
| punkt końcowy: bolesność sutków | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,89 (0,91; 3,92) | wysoka | ważna |
| punkt końcowy: bolesność piersi | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,01 (0,50; 2,02) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata OR = 1,01 (0,50; 2,02) | | |
| punkt końcowy: rak prostaty | | | | | | | | |
| CombAT | z randomizacją (II A) | bez poważnych ograniczeń | nie dotyczy | tak | - | 2 lata OR = 1,89 (0,94; 3,80) | wysoka | ważna |
| | | | | | | 4 lata OR = 0,89 (0,55; 1,42) | | |

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

*Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym wystąpił dla 4-letniego okresu obserwacji

13. WNIOSKI

13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie dutasterynu 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 (*fixed combination*) oraz tamsulozyną i dutasterynem stosowanymi w monoterapii?

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne typu *open-label* (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy (Mohanty 2006). We włączonym eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterynu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do finasterydu również podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej na podstawie wyników zamieszczonych w badaniu Mohanty 2006 wykazała istotnie większą skuteczność ocenianej interwencji w redukcji nasilenia objawów LUTS, związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w skali IPSS w okresie 12 i 24 tygodni leczenia oraz w okresie 24 tygodni w poprawie maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) w porównaniu do interwencji alternatywnej.

W ocenie pozostałych parametrów – epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR), zaburzenia funkcji seksualnych, stężenie specyficznego antygenu sterczowego (PSA), objętość gruczołu krokowego – analizowana interwencja oraz komparator wykazują podobną skuteczność. W oparciu o analizę bezpieczeństwa można stwierdzić, że w obu grupach terapeutycznych profil bezpieczeństwa był porównywalny.

Do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność powyższego badania. Dodatkowo, należy w tym miejscu podkreślić, iż opisane w dyskusji niniejszego raportu badanie Jeong 2009 dla rocznego okresu obserwacji, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterynu podawanego w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną w porównaniu z finasterydem również podawanym w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego wykazało brak różnic znamienych statystycznie w ocenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS, całkowitej objętości gruczołu krokowego czy stężenia swoistego antygenu sterczowego.

Do oceny efektywności klinicznej preparatu Duodart® w porównaniu z tamsulozyną oraz dutasterynem w monoterapii włączono eksperyment *COMBAT*. We włączonej próbie klinicznej bezpośrednio porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę podawany w skojarzeniu

z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dzień. z monoterapią tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę oraz dutasterydem w monoterapii w dawce 0,5 mg/dobę dla okresu obserwacji wynoszącego 2 i 4 lata.

Ocenianej w badaniu *COMBAT* interwencji nie stanowił zatem preparat Duodart® zawierający w jednej tabletkie dwie powyższe substancje czynne, a terapia skojarzona z udziałem ww. leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010*, w którym wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę, a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na wnioskowanie dotyczące efektywności klinicznej preparatu Duodart®.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, iż terapia skojarzona (DUT+TAM) istotnie lepiej redukuje nasilenie objawów LUTS w skali IPSS ogółem oraz w fazie napełniania i opróżniania pęcherza, w porównaniu zarówno do monoterapii tamsulozyną jak i dutasterydem. Wyniki korzystne dla ocenianej interwencji otrzymano dla obu okresów obserwacji (2 i 4 lata).

Dodatkowo należy zauważyć, iż pacjenci przyjmujący terapię skojarzoną oceniają jakość życia istotnie lepiej w porównaniu do pacjentów przyjmujących tamsulozynę oraz dutasteryd w monoterapii. Ponadto w uwzględnionym w dyskusji badaniu *SMART-1*, poprawa stanu zdrowia lub brak zmian był raportowany istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną przez okres 36 tygodni w porównaniu do pacjentów leczonych terapią skojarzoną przez 24 tygodnie, a następnie dutasterydem w monoterapii przez okres 12 tygodni.

Uzyskane wyniki są szczególnie istotne w świetle stopnia uciążliwości objawów LUTS, które nie tylko wpływają na częstość i jakość kontaktów seksualnych ale również zakłócają codzienną aktywność mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

W 4-letnim okresie obserwacji wykazano ponadto znamienne statystycznie różnice na korzyść terapii skojarzonej w częstości występowania: ostrego zatrzymania moczu, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH i pierwszego AUR lub BPH w porównaniu do monoterapii tamsulozyną oraz w częstości występowania pierwszej klinicznej progresji w porównaniu do obu monoterapii. Ponadto terapia skojarzona jest istotnie bardziej skuteczna w poprawie maksymalnego przepływu cewkowego (w porównaniu z tamsulozyną i dutasterydem) oraz redukcji objętości gruczołu krokowego (w porównaniu z tamsulozyną) zarówno w 2- jak i w 4-letnim okresie obserwacji.

Analizowane interwencje cechowały się podobnym profilem bezpieczeństwa, jeśli chodzi o częstość występowania: zgonów oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji, ciężkich zdarzeń niepożądanych w 2-letnim okresie obserwacji.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem DUT/TAM należą: zaburzenia erekcji, wsteczna ejakulacja, obniżenie libido, zaburzenia ejakulacji, zmniejszenie objętości ejakulatu, utrata libido, bolesność sutków oraz bolesność piersi.

Z przeprowadzonej analizy wynika zatem, iż zastosowanie preparatu Duodart® jest terapią bardziej skuteczną oraz o zbliżonym profilu bezpieczeństwa zarówno w porównaniu do terapii finasterydem podawanym w połączeniu z tamsulozyną, jak i do monoterapii tamsulozyną

i monoterapii dutasterydem. Istotnym jest także fakt, iż 4-letni okres obserwacji oraz duża liczebność próby *CombAT* pozwalają uogólnić powyższe wnioski na populację generalną.

Regularne przyjmowanie dutasterydu wiennej dawce 0,5 mg istotnie zmniejsza częstość wystąpienia raka prostaty ogółem w grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem jego wystąpienia. Niemniej jednak w przypadku raka prostaty o bardzo wysokim stopniu złośliwości przyjmowanie dutasterydu może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zachorowania, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (DUT vs PL).

Zgodnie z informacją przedstawioną w Charakterystyce produktu leczniczego dla preparatu Duodart® związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny, niemniej jednak zalecane jest regularne badanie pacjentów przyjmujących Duodart® pod kątem ryzyka raka stercza, włączając w to badanie PSA.

Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, iż terapia pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami LUTS związanymi z BPH jest terapią długotrwałą. Można zatem wnioskować, iż połączenie w jednej tabletkce 2 substancji czynnych: tamsulozyny - łagodzącej dolegliwości subiektywne oraz ułatwiającej opróżnianie pęcherza moczowego oraz dutasterydu wpływającego na objętość stercza będzie wiązało się z poprawą stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*), co z kolei przełoży się na wzrost skuteczności zastosowanej terapii.

13.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest dutasteryd podawany w połączeniu z tamsulozyną przyjmowany doustnie w postaci jednej tabletki (0,5 mg dutasterydu + 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko oraz ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Duodart® nie prowadzono terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego. Powyższe zdarzenia niepożądane dotyczą zastosowania terapii skojarzonej z udziałem dwóch leków: 0,5 mg dutasterydu oraz 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny. Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż w oparciu o badanie *Cai 2010* wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach.

Na podstawie danych przedstawionych w ChPL, można wnioskować, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zdarzenia niepożądane związane z układem rozrodczym (zaburzenia erekcji, zaburzenia libido, zaburzenia wytrysku nasienia) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy).

W oparciu o randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną *SMART-1* po 36 tygodniach leczenia terapią skojarzoną przy udziale dutasterydu oraz tamsulozyny, obok wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych, obserwowano wystąpienie: apatii i zmęczenia, dysurii, przerywanego

strumienia moczu, infekcji moczowych, bólu mięśniowo-szkieletowego, infekcji wirusowych układu oddechowego. Istotnym jest jednak fakt, iż częstość wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska. Należy mieć również na uwadze fakt, iż wnioskowanie dotyczące porównania bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych (DUT+TAM vs DUT) na podstawie ww. badania obarczone jest ograniczeniami, ze względu na projekt badania (przed procesem randomizacji wszyscy pacjenci przjmowali terapię skojarzoną).

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto również o badania (*Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012*), w których zastosowano terapię skojarzoną DUT+TAM, jednakże dawka tamsulozyny 0,2 mg/dobę nie była zgodna z dawką zalecaną. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w ww. badaniach potwierdziły profil zdarzeń niepożądanych przedstawiony w ChPL dla preparatu Duodart®.

W związku z faktem, iż na występujące zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu Duodart® składają się zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem poszczególnych substancji czynnych (dutasterydu i tamsulozyny) bardzo istotnym wydaje się być przedstawienie profilu bezpieczeństwa monoterapii poszczególnych substancji czynnych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem monoterapii przy udziale tamsulozyny należą zawroty głowy. Wyniki badania *Schulman 2001* pokazują, iż rejestrowane są także: astenia, zaburzenia ejakulacji oraz ból głowy. Dodatkowo po wprowadzeniu powyższego leku do obrotu odnotowano przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki. Powyższe zdarzenie niepożądane rejestrowane jest w czasie operacji usunięcia zaćmy oraz jest związane ze stosowaniem leków blokujących receptory α_1 -adrenergiczne.

W oparciu o dwa badania post-marketingowe *AVO-001/2003* oraz *AVO-106740* oceniające efektywność rzeczywistą zastosowania monoterapii dutasterydem można stwierdzić, iż rodzaj oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu nie zmienia się wraz z upływem czasu. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane są związane z funkcją układu moczowo-płciowego. Jednakże częstość ich występowania jest niska i nie przekracza 2%.

Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużych populacjach oraz w długim okresie czasu (4 lata) wykazały, iż bardzo często przy terapii dutasterydem obserwujemy wystąpienia reakcji alergicznych takich jak: wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk oraz obrzęk naczynioruchowy.

Bardzo istotną kwestią dotyczącą monoterapii dutasterydem są opublikowane wyniki 4 letniego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania *REDUCE*. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż w grupie pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty profilaktyka dutasterydem w dawce dziennej wynoszącej 0,5 mg istotnie zmniejsza częstość wystąpienia raka prostaty ogółem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo) dla 4-letniego okresu obserwacji. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd stanowi 74% analogicznej szansy w grupie placebo. Niemniej jednak przedstawione w badaniu wyniki wskazują na większą częstość występowania raka prostaty o wysokim stopniu złośliwości w grupie pacjentów leczonych dutasterydem.

Dodatkowo w ocenie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano znamienności statystyczne również na korzyść terapii dutasterydem. Powyższe wyniki w oparciu o wąskie przedziały ufności dla parametrów NNT wykazują również istotności kliniczne. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych wykazano znamienności statystyczne otrzymanych wyników na korzyść grupy kontrolnej. Jednak biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla obliczonych parametrów NNH można wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Podczas stosowania dutasterydu u pacjentów z rakiem stercza (badanie *REDEEM*) rejestrowano oprócz zaburzeń funkcji seksualnych również zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych oraz niedokrwienie naczyniowo-mózgowe.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, stosowanie preparatu Duodart® (dutasteryd + tamsulozyna) można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się zdarzeń niepożądanych za niskie. Dodatkowo, regularne przyjmowanie dutasterydu, będącego składową ocenianego preparatu, istotnie zmniejsza częstość wystąpienia raka prostaty.

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie raz dziennie preparatu Duodart® w postaci doustnej pacjentom z łagodnym przerostem gruczołu krokowego z umiarkowanymi i ciężkimi objawami można uznać za terapię bezpieczną oraz dobrze tolerowaną

14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono jedną próbę kliniczną (*Mohanty 2006*), w której bezpośrednio oceniano efektywność kliniczną dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do terapii finasterydem również podawanym w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Powyższa próba kliniczna jest jedynym randomizowanym badaniem, w którym pacjenci otrzymują ocenianą interwencję w postaci jednej tabletki tzw. *combo*. Należy jednak podkreślić, iż autorzy publikacji *Mohanty 2006* nie zamieścili precyzyjnych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania. A zatem, nie można stwierdzić, jaki był stopień zaawansowania choroby oraz czy uwzględnieni pacjenci ściśle odpowiadali populacji sprecyzowanej w PICO. Dodatkowo, brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów uwzględnionych w próbie klinicznej *Mohanty 2006* skutkuje brakiem wiedzy dotyczącej rozkładu czynników zakłócających takich jak wiek, stopień zaawansowania choroby, choroby towarzyszące czy wcześniejsze leczenie. Powyższe ograniczenia mogą mieć istotny wpływ na wystąpienie błędu systematycznego, a tym samym skutkować niedoszacowaniem lub przeszacowaniem otrzymanych wyników.

Do analizy głównej włączono także jedno randomizowane badanie kliniczne *CombAT* bezpośrednio porównujące dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną z monoterapią przy użyciu tamsulozyny oraz z monoterapią dutasterydem w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Należy w tym miejscu wyraźnie zaznaczyć, iż w próbie klinicznej *CombAT* ocenianą interwencją nie był preparat typu *combo* zawierający w jednej tabletkce dwie substancje czynne: dutasteryd i tamsulozynę, a terapia skojarzona z udziałem tych leków. Jednakże, w oparciu o badanie *Cai 2010* wykazano biorównoważność pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej substancje czynne: dutasteryd-tamsulozynę a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. W związku z powyższym, wnioskowanie dotyczące terapii skojarzonej można uogólnić na wnioskowanie dotyczące ocenianego preparatu Duodart®.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną z tamsulozyną oraz dutasterydem w monoterapii w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją zamieszczoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Duodart®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania dutasterydu oraz tamsulozyny był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności dutasterydu podawanego w połączeniu z tamsulozyną dokonano w oparciu o wybrane

i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

Z analizy głównej wyłączono badanie *SMART-1* (Barkin 2003 oraz protokół badania *ARI40002*) ze względu na nieadekwatny projekt badania. Należy podkreślić, iż celem ww. próby klinicznej była ocena wpływu wycofania tamsulozyny ze schematu terapii skojarzonej (DUT+TAM) u mężczyzn z podwyższonym ryzykiem progresji BPH na ewentualne pogorszenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, nie zaś bezpośrednio porównanie dwóch schematów terapii (DUT+TAM vs DUT). Ponadto autorzy badania w ocenie skuteczności przedstawili wyniki dotyczące jedynie odsetków pacjentów, którzy raportowali poprawę lub pogorszenie stanu zdrowia 6 tygodni po randomizacji (po odstawieniu tamsulozyny) w odniesieniu do stanu w 24 tyg. badania oraz zmianę nasilenia objawów LUTS w 36 tyg. względem wartości wyjściowych oraz 24. tyg. badania. Punktem odniesienia zatem były wartości sprzed rozpoczęcia terapii lub po 24 tygodniach przyjmowania terapii skojarzonej. Uznano zatem, iż uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne porównanie obu interwencji. Niemniej jednak zdecydowano o uwzględnieniu badania *SMART-1* w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz skuteczności.

Autorzy niniejszego przeglądu do głównej analizy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, ale dostarczające istotnych informacji dotyczących efektywności klinicznej terapii skojarzonej bądź monoterapii dutasterydem lub tamsulozyną dla długiego okresu obserwacji zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i/lub dodatkowej ocenie skuteczności.

14.1. Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być istotne klinicznie efekty zdrowotne. Zgodnie z zaleceniami ekspertów *American Urological Association* [7, 23] efektywność danej interwencji w łagodnym rozroście gruczołu krokowego powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: skala oceniająca nasilenie objawów z powodu BPH (AUA-SI lub IPSS) wraz z pytaniem oceniającym jakość życia, maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}), a także epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR) oraz zdarzenia niepożądane (AEs).

We włączonych eksperymentach (Mohanty 2006, *CombAT*) dokonano analizy ww. punktów końcowych.

Ponadto zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinią eksperta medycznego celem farmakoterapii jest zredukowanie ryzyka progresji łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zatem zasadne wydaje się również uwzględnienie progresji w ocenie skuteczności ocenianej interwencji. Progresja łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oceniana była w badaniu *CombAT* i została uwzględniona w niniejszej analizie.

Autorzy próby klinicznej *Mohanty 2006* w ocenie punktów końcowych z zakresu analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa nie zachowali zasady ITT. Z tego względu, przeprowadzona analiza charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością (zachwianie istoty randomizacji), a otrzymane wyniki mogą być obarczone błędem. Jedynie w eksperymencie *CombAT* ocena bezpieczeństwa oraz punktów końcowych z zakresu skuteczności (dla 4-letniego okresu obserwacji): AUR, konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH, wystąpienie AUR oraz konieczność przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych związanych z BPH, wystąpienie pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego oraz wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH została przedstawiona dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (analiza *intention to treat* została zachowana).

W badaniu *Mohanty 2006* nie zastosowano podwójnego zaślepienia próby. Może to skutkować brakiem jednakowych warunków leczenia oraz zaburzyć prawidłową ocenę stanu zdrowia pacjentów (brak kontroli nad czynnikami psychologicznymi wynikającymi z wiedzy o otrzymywanej interwencji). Mała liczba pacjentów uczestniczących w badaniu *Mohanty 2006* oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (12 i 24 tyg.) są istotnymi ograniczeniami tej analizy. 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.

Powyższe ograniczenia nie występują już w badaniu *CombAT*, który jest próbą podwójnie zaślepioną przeprowadzoną na dużej populacji pacjentów (po około 1600 pts na grupę) oraz dla wystarczająco długiego okresu obserwacji (2 i 4 lata). Włączone badanie *CombAT* cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną. Duża próba oraz wystarczająco długi okres obserwacji pozwala uogólnić otrzymane wyniki na warunki rutynowej praktyki klinicznej.

Istotną informacją jest jednak fakt, iż w obu włączonych do analizy głównej badaniach nie podano informacji na temat procesu utajnienia kodu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem przeszacowania.

14.2. Badanie *Cai 2010*

W toku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie *Cai 2010*, w którym przeprowadzono ocenę biorównoważności pomiędzy zastosowaniem jednej kapsułki leku zawierającej 2 substancje czynne: dutasteryd–tamsulozynę, a jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulozyny w osobnych kapsułkach. Dodatkowo przedstawiono analizę sprawdzającą czy spożywanie posiłków wpływa na farmakokinetykę ocenianych leków. Na stronie: www.gsk-clinicalstudyregister.com odnaleziono protokół do ww. badania.

Badanie *Cai 2010* jest randomizowanym, wieloosrodkowym badaniem bez zaślepienia (*open-label*) przeprowadzonym w schemacie częściowych grup naprzemiennych (typu *partial cross-over*), w którym analizowano właściwości farmakokinetyczne dutasterydu podawanego w dawce 0,5 mg oraz tamsulozyny w dawce 0,4 mg u zdrowych mężczyzn.

Celami niniejszego eksperymentu były:

- (1) ocena biorównoważności 1 kapsułki leku przyjmowanego na czczo zawierającego dwie substancje czynne: dutasteryd w dawce 0,5 mg oraz tamsulozynę w dawce 0,4 mg z preparatami również przyjmowanymi na czczo zawierającymi powyższe substancje czynne w oddzielnych kapsułkach: Avodart® (dutasteryd w dawce 0,5 mg) oraz Flomax (tamsulozyna w dawce 0,4 mg);
- (2) ocena biorównoważności 1 kapsułki leku przyjmowanego po posiłku zawierającego dwie substancje czynne: dutasteryd w dawce 0,5 mg oraz tamsulozynę w dawce 0,4 mg z preparatami również przyjmowanymi po posiłku zawierającymi powyższe substancje czynne w oddzielnych kapsułkach: Avodart® (dutasteryd w dawce 0,5 mg) oraz Flomax (tamsulozyna w dawce 0,4 mg);
- (3) ocena wpływu spożycia pokarmu na farmakokinetykę dutasterylu podawanego w jednej kapsułce z tamsulozyną.

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę badania *Cai 2010*.

Tabela 166.
Charakterystyka badania (*Cai 2010*)

| Badanie | Publikacja | Liczba ośrodków | Randomizacja | Maskowanie |
|-------------------------------|---|-----------------|--------------|------------|
| <i>Cai 2010 (II A)</i> | <i>Cai 2010 protokół badania ARI109882 (rejestr badań klinicznych GSK)</i> | 2 | + | - |

W próbie klinicznej *Cai 2010* brali udział zdrowi mężczyźni w wieku 18 – 45 roku życia o wadze 55 - 95 kg oraz BMI w zakresie 19 – 30 kg/m². Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 167.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Cai 2010*)

| Parametr | <i>Cai 2010 (II A)</i> | |
|--|------------------------------------|---------|
| Liczba pacjentów, N | 101 | |
| Wiek w latach, średnia (zakres) | 29,5 (19 -45) | |
| BMI, średnia (zakres) | 25,6 (19 - 30) | |
| Wzrost w cm, średnia (zakres) | 176,2 (164 - 191) | |
| Waga w kg, średnia (zakres) | 79,4 (59,0 – 106,4) | |
| Rasa, n (%) | Afro-amerykanie/Afrykanie | 22 (22) |
| | Biała – Kaukaska/Europejska | 78 (77) |
| | Biała – rasa mieszana | 1 (1) |

Do badania *Cai 2010* przyjęto 101 zdrowych mężczyzn w średnim wieku 29,5 lat, o średniej wadze 79,4 kg oraz średnim BMI: 25,6 kg/m². Wśród poddanych badaniu przeważały osoby rasy białej (kaukaskiej i europejskiej), które stanowiły 77%.

Tabela zamieszczona poniżej zawiera charakterystykę interwencji.

Tabela 168.
Charakterystyka interwencji (*Cai 2010*)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie |
|---|-------------|---|
| <i>Cai 2010</i> (II A) | A | Flomax (tamsulozyna w dawce 0,4 mg) oraz Avodart (dutasteryd w dawce 0,5 mg) przyjmowane raz dziennie w ciągu 30 minut od rozpoczęcia posiłku |
| | B | dutasteryd w dawce 0,4 mg oraz tamsulozyna w dawce 0,5 mg w jednej kapsułce przyjmowane raz dziennie w ciągu 30 minut od rozpoczęcia posiłku |
| | C | Flomax (tamsulozyna w dawce 0,4 mg) oraz Avodart (dutasteryd w dawce 0,5 mg) przyjmowane raz dziennie na czczo |
| | D | dutasteryd w dawce 0,4 mg oraz tamsulozyna w dawce 0,5 mg w jednej kapsułce przyjmowane raz dziennie na czczo |

Mężczyźni włączeni do badania zostali losowo przydzieleni do jednej z sekwencji leczenia: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA, ABD, ADB, BAD, BDA, DAB lub DBA. Każda sekwencja obejmowała przyjęcie przez badanego 3 - 4 dawek leków. Podczas każdej z sesji pacjent przyjmował odpowiednio jedną dawkę leku: A, B, C lub D w zależności od sekwencji leczenia. Każdy poddany badaniu uczestniczył w 3 różnych sesjach leczenia w sekwencji, pomiędzy którymi następował 28-dniowy okres *wash-out*, podczas którego pacjenci nie przyjmowali żadnych leków. Interwencja A i B zakładała przyjmowanie leków w czasie 30 minut od rozpoczęcia posiłku. Każdy z analizowanych pacjentów przyjmował swoją dawkę leku o podobnej porze każdego dnia. Lekarstwa były połykane bez rozgryzania i popijane 240 ml wody o temperaturze pokojowej. Zarówno w analizie farmakokinetycznej jak i w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich mężczyzn biorących udział w badaniu – zatem populacja ITT została zachowana w badaniu.

W badaniach biorównoważności zgodnie z wytycznymi FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*) oraz *Health Canada* oceniana jest proporcja grupy testowanej do grupy referencyjnej (estymacja punktowa) w punktach końcowych: AUC oraz C_{max}. Oceniane związki uznaje się za biorównoważne jeśli 90% przedział ufności uzyskanej estymacji punktowej mieści się w zakresie 0,80 - 1,25. Zgodnie z wytycznymi FDA oraz EMA wymagania dotyczące przedziału ufności dotyczą zarówno parametru AUC, jak i C_{max}. Wytyczne opracowane przez *Health Canada* wskazują na konieczność zawarcia 90% przedziału ufności tylko dla AUC, natomiast dla parametru C_{max} wystarczy, aby estymacja punktowa znalazła się w określonym przedziale. Organizacje FDA oraz EMA wymagają potwierdzenia biorównoważności leków jedynie podczas badania na czczo natomiast *Health Canada* wymaga także przeprowadzenia badania

biorównoważności leków przyjmowanych po posiłku. Próba kliniczna *Cai 2010* to badanie z częściowymi grupami naprzemiennymi (*partial cross-over*) z 3-ma okresami przyjmowania leków.

Aby ocenić biorównoważność obu postaci dutasterylu i tamsulozyny parametry: AUC(0-72), AUC(0-t) oraz Cmax dla dutasterylu oraz parametry AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax i t_{1/2} dla tamsulozyny były poddane analizie wariancji (ANOVA) z użyciem modelu mieszanego, w którym za efekty stałe uznano: sekwencje leczenia oraz sesje leczenia, natomiast za efekty losowe: rodzaj leczenia oraz osoba poddana leczeniu. Dla każdego punktu końcowego obliczono estymację punktową oraz 90% przedział ufności proporcji grupy analizowanej interwencji (dutasteryl i tamsulozyna w jednej kapsułce) do grupy kontrolnej (dutasteryl i tamsulozyna podawane w osobnych kapsułkach) w postaci średniej geometrycznej obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (proporcje B:A w grupie pacjentów przyjmujących lek po posiłku oraz D:C w grupie pacjentów przyjmujących lek na czczo). Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia (t max) był analizowany testem nieparametrycznym Wilcoxon dla par dopasowanych. Przyjęta w badaniu *Cai 2010* metoda statystyczna ANOVA ocenia wpływ każdego z analizowanych czynników kontrolując wszystkie pozostałe przez co charakteryzuje się wyższą mocą niż test t. Parametry AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu), C max (maksymalne stężenie substancji) oraz t max (czas po którym obserwowane jest maksymalne stężenie substancji) określają dostępność biologiczną leku. Parametr t_{1/2} charakteryzuje eliminację substancji z organizmu i jest to czas, w którym stężenie leku w osoczu zmniejszy się do połowy wartości wyjściowych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane dla dutasterylu w badaniu *Cai 2010*.

Tabela 169.
Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych osocza dotyczących dutasterylu (*Cai 2010*)

| Badanie | Parametr | Porównywane interwencje | Średnia geometryczna obliczona metodą najmniejszych kwadratów | | Estymacja punktowa | 90% CI |
|-----------------------------------|----------|-------------------------|---|--------------------|--------------------|------------|
| | | | Grupa testowana | Grupa referencyjna | | |
| <i>Cai 2010</i> (II A) | AUC(0-t) | B:A | 31,1 | 31,9 | 0,97 | 0,92; 1,03 |
| | | A:C | 31,9 | 29,4 | 1,09 | 1,01; 1,18 |
| | | D:C | 29,7 | 29,4 | 1,01 | 0,91; 1,12 |
| | | B:D | 31,1 | 29,7 | 1,05 | 0,97; 1,13 |
| | C max | B:A | 1,97 | 1,98 | 1,00 | 0,94; 1,05 |
| | | A:C | 1,98 | 1,97 | 1,01 | 0,93; 1,09 |
| | | D:C | 1,95 | 1,97 | 0,99 | 0,89; 1,09 |
| | | B:D | 1,97 | 1,95 | 1,01 | 0,94; 1,09 |

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane w próbie klinicznej *Cai 2010* dla parametrów farmakokinetycznych dotyczących tamsulozyny.

Tabela 170.
Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych osocza dotyczących tamsulozyny (*Cai 2010*)

| Badanie | Parametr | Porównywane interwencje | Średnia geometryczna obliczona metodą najmniejszych kwadratów | | Estymacja punktowa | 90% CI |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------|---|--------------------|--------------------|------------|
| | | | Grupa testowana | Grupa referencyjna | | |
| <i>Cai 2010</i> (II A) | AUC (0-∞) | B:A | 178,6 | 171,9 | 1,04 | 0,98; 1,10 |
| | | A:C | 171,9 | 185,6 | 0,93 | 0,86; 0,99 |
| | | D:C | 186,6 | 185,6 | 1,01 | 0,92; 1,10 |
| | | B:D | 178,6 | 186,6 | 0,96 | 0,89; 1,03 |
| | AUC (0-t) | B:A | 170,5 | 165,8 | 1,03 | 0,97; 1,09 |
| | | A:C | 165,8 | 181,2 | 0,91 | 0,85; 0,98 |
| | | D:C | 181,4 | 181,2 | 1,00 | 0,91; 1,10 |
| | | B:D | 170,5 | 181,4 | 0,94 | 0,87; 1,01 |
| | C max | B:A | 10,6 | 9,85 | 1,08 | 1,00; 1,15 |
| | | A:C | 9,85 | 14,1 | 0,70 | 0,64; 0,77 |
| | | D:C | 15,1 | 14,1 | 1,07 | 0,95; 1,21 |
| | | B:D | 10,6 | 15,1 | 0,70 | 0,64; 0,77 |

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu *Cai 2010* można stwierdzić biorównoważność przyjmowanych na czczo: dutasterytu w połączeniu z tamsulozyną (combo) do dutasterytu oraz tamsulozyny podawanych w dwóch kapsułkach. 90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i Cmax mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25). Podobnie w przypadku przyjmowania leków po posiłku grupa testowa jest biorównoważna do grupy referencyjnej.

Na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych osocza osób poddanych badaniu wykazano, że przyjmowanie dutasterytu w jednej tabletkie z tamsulozyną lub w osobnej kapsułce nie wpływa znamienne statystycznie na maksymalne stężenie dutasterytu w osoczu oraz AUC. Maksymalne stężenie dutasterytu było obserwowane 1 godzinę w później w osoczu osób przyjmujących leki po jedzeniu z porównaniem do przyjmujących leki na czczo, co wskazuje na wpływ spożywanego pokarmu na parametr t max. W badaniu *Cai 2010* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w tmax pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących dutasteryd i tamsulozynę, jako tzw. *combo* i w osobnych kapsułkach. W przypadku dutasterytu zarówno w postaci *combo* (dutasteryd w jednej kapsułce z tamsulozyną) jak i w postaci osobnej kapsułki

wykazano brak wpływu pokarmu w porównaniu do przyjmowania leku na czczo na oceniane parametry farmakokinetyczne.

W badaniu *Cai 2010* stwierdzono, że przyjmowanie tamsulozyny po posiłku niezależnie od postaci przyjmowanego leku (w jednej kapsułce z dutasterydem oraz w osobnej kapsułce) redukuje maksymalne stężenie substancji w osoczu w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo o 30%. Nie wykazano wpływu postaci przyjmowanych leków ani pokarmu na AUC oraz $t_{1/2}$ tamsulozyny. Statystycznie istotną różnicę wykazano w t_{max} dla pomiędzy dutasterydem i tamsulozyną podawanymi w osobnych kapsułkach po posiłku i na czczo.

Na podstawie badania *Cai 2010* można stwierdzić, że przyjmowanie leków po posiłku zmniejsza maksymalne stężenie tamsulozyny w osoczu w porównaniu do przyjmowania leków na czczo. Zarówno postać podawanych substancji jak i przyjmowanie posiłku nie ma wpływu na AUC i t_{max} dutasterydu i tamsulozyny, C_{max} dutasterydu oraz $t_{1/2}$ tamsulozyny. Oznacza to, że dostępność biologiczna dutasterydu i tamsulozyny podawanych w osobnych kapsułkach nie różni się od dostępności biologicznej ww. substancji czynnych podawanych w połączeniu. Zatem można stwierdzić, że dutasteryd i tamsulozyna podawane w osobnych kapsułkach są biorównoważne do dutasterydu i tamsulozyny przyjmowanych, jako tzw. *combo*.

14.2.1. Bezpieczeństwo

14.2.1.1. Rezygnacje pacjentów z badania ogółem

Autorzy badania *Cai 2010* przedstawili liczbę pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem oraz powody ich rezygnacji.

Tabela 171.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem (*Cai 2010*)

| Badanie | N | n (%) |
|-----------------------------------|-----|---------|
| <i>Cai 2010</i> (II A) | 101 | 20 (20) |

Z badania *Cai 2010* zrezygnowało łącznie 20 pacjentów (20%). Najczęstszą przyczyną rezygnacji było wycofanie zgody na udział w badaniu (7%) i niestosowanie się do protokołu (7%). Czterech pacjentów (4%) zrezygnowało z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, które zostały zakwalifikowane, jako niezwiązane z przyjmowanymi lekami. Pozostałymi powodami prowadzącymi do rezygnacji z badania były: wykluczenie przez prowadzącego badanie z powodu niestawienia się na wizytę kontrolną (1%) oraz utrata z okresu *follow-up* (1%).

14.2.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Cai 2010* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 172.

Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (Cai 2010)

| Badanie | Interwencja | | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------|-----------------------------|---|----|---------|-------------------|
| Cai 2010 | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 21 (23) | 1,16 (0,56; 2,41) |
| | | B | 93 | 24 (26) | |
| | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 14 (30) | 1,11 (0,42; 2,93) |
| | | D | 46 | 15 (33) | |

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem jest porównywalny we wszystkich analizowanych grupach. Obliczone przez autorów raportu ilorazy szans wynoszą: 1,16 (95% CI: 0,56; 2,41) dla pacjentów przyjmujących leki po posiłku oraz 1,11 (95% CI: 0,42; 2,93) dla pacjentów przyjmujących leki na czczo. Uzyskane wyniki nie wykazują znamienności statystycznej.

14.2.1.3. Zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów w badaniu Cai 2010.

Tabela 173.

Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (Cai 2010)

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | | N | n (%) | OR (95% CI) |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|----|-------|----------------------|-------------------------|
| Cai 2010 | Zawroty głowy | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 7 (8) | 1,13 (0,34; 3,83) |
| | | | B | 93 | 8 (9) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 6 (13) | 1,0 (0,24; 4,09) |
| | | | D | 46 | 6 (13) | |
| | Ból głowy | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 6 (7) | 1,52 (0,46; 5,41) |
| | | | B | 93 | 9 (10) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 3 (7) | 1,36 (0,21; 9,85) |
| | | | D | 46 | 4 (9) | |
| | Zawroty głowy (vertigo) | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 0 | 7,31 (0,45; 117,79)* |
| | | | B | 93 | 2 (2) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 3 (7) | 1,36 (0,21; 9,85) |
| | | | D | 46 | 4 (9) | |
| Nudności | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 2 (2) | 2,0 (0,28; 22,55) | |
| | | B | 93 | 4 (4) | | |

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) | |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----|-------|------------------------|--------------------------|
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 2 (4) | 1,0 (0,07; 14,36) |
| | | | D | 46 | 2 (4) | |
| | Uderzenia gorąca | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 1 (1) | 1,98 (0,10; 117,97) |
| | | | B | 93 | 2 (2) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 1 (2) | 0,13 (0,003; 6,82)* |
| | | | D | 46 | 0 (0) | |
| | Ból brzucha | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 2 (2) | 0,48 (0,01; 9,48) |
| | | | B | 93 | 1 (1) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | *** |
| | | | D | 46 | 0 (0) | |
| | Biegunka | leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 2 (2) | 0,48 (0,01; 9,48) |
| | | | B | 93 | 1 (1) | |
| | | leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | *** |
| | | | D | 46 | 0 (0) | |
| | Rumień | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 1 (1) | 0,13 (0,003; 6,67)* |
| | | | B | 93 | 0 (0) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | 0,13 (0,01; 2,15)* |
| | | | D | 46 | 2 (4) | |
| | Nadmierne pocenie się | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 0 (0) | 7,31 (0,45; 117,79)** |
| | | | B | 93 | 2 (2) | |
| | | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | 7,39 (0,15; 372,38)* |
| | | | D | 46 | 1 (2) | |
| | Duszność | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 2 (2) | 0,48 (0,01; 9,48) |
| | | | B | 93 | 1 (1) | |
| Leki przyjmowane na czczo | | C | 46 | 0 (0) | -*** | |
| | | D | 46 | 0 (0) | | |
| Zmęczenie | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 0 (0) | 7,31 (0,45; 117,79) | |
| | | B | 93 | 2 (2) | | |

| Badanie | Zdarzenie niepożądane | Interwencja | | N | n (%) | OR (95% CI) | |
|---------|-----------------------------------|-----------------------------|----|-------|-------|----------------------------|---------------------------|
| | Hipotensja ortostatyczna | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | .** | |
| | | | D | 46 | 0 (0) | | |
| | | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 0 (0) | .** | |
| | | | B | 93 | 0 (0) | | |
| | Wyciek z nosa | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | 7,55 (0,46; 122,66)* | |
| | | | D | 46 | 2 (4) | | |
| | | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 0 (0) | | 7,31 (0,45; 117,79) |
| | | | B | 93 | 2 (2) | | |
| | Infekcje górnych dróg oddechowych | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | .** | |
| | | | D | 46 | 0 (0) | | |
| | | Leki przyjmowane po posiłku | A | 91 | 2 (2) | 0,13 (0,01; 2,11)* | |
| | | | B | 93 | 0 (0) | | |
| | Leki przyjmowane na czczo | C | 46 | 0 (0) | .** | | |
| | | D | 46 | 0 (0) | | | |

*Obliczono metodą Peto.**W przypadku braku zdarzeń w obu grupach nie przeprowadzono obliczeń statystycznych

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, że w badaniu *Cai 2010* do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zawroty i bóle głowy występujące w częstości > 20% i są to zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane przez prowadzących badanie za związane z przyjmowaniem tamsulozyny.

Wszystkie analizowane zdarzenia niepożądane występowały w porównywalnej częstości w przypadku leków podawanych w postaci combo w porównaniu do leków podawanych w dwóch osobnych kapsułkach zarówno na czczo, jak i po posiłku. Obliczone przez autorów raportu ilorazy szans wystąpienia ww. wymienionych punktów końcowych nie wykazują znamienności statystycznej. Nieznacznie niższy odsetek zdarzeń niepożądanych dotyczył osób z grupy przyjmującej leki po posiłku w porównaniu do osób przyjmujących leki na czczo. Podobna proporcja zdarzeń niepożądanych wystąpiła w grupie dutasterydu i tamsulozyny podawanych w dwóch kapsułkach oraz pomiędzy grupami dutasterydu i tamsulozyny niezależnie od przyjmowania posiłku. Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane przez prowadzących badanie, jako łagodne lub średnie w nasileniu.

15. DYSKUSJA

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Duodart® (dutasteryd i tamsulozyna podawana w jednej tabletkie) nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych oraz rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia przeanalizowano również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 2 pierwotne, randomizowane badania kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*Mohanty 2006, CombAT*). W badaniu *Mohanty 2006* bezpośrednio oceniano efektywność kliniczną dutasterydu w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu do finasterydu w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). W badaniu *CombAT* poddano natomiast bezpośrednio ocenę dutasteryd podawany w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu do monoterapii przy użyciu tamsulozyny i dutasterydu u pacjentów z łagodnymi i ciężkimi objawami BPH.

15.2. Wybór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego status refundacyjny, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1, 26].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *European Association of Urology* między stałą obserwacją *wa-wa* (*watchful waiting*) a leczeniem zabiegowym istotne miejsce zajmuje leczenie

farmakologiczne. Skuteczne leczenie rozrostu gruczołu krokowego musi opierać się na wdrożeniu wczesnej terapii, dążyć do złagodzenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, z ang. *lower urinary track symptoms*), a także dążyć do poprawienia jakości życia oraz zapobiegać powikłaniom związanym z progresją BPH [2].

U chorych z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w stopniu umiarkowanym lub ciężkim rekomendowanymi lekami pozostają: blokery receptora α -adrenergicznego (alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna), inhibitory 5- α -reduktazy (dutasteryd, finasteryd) oraz leczenie skojarzone (bloker receptora α -adrenergicznego i inhibitor 5- α -reduktazy). Leczenie skojarzone tymi dwoma grupami leków nie tylko działa synergistycznie, ale i lepiej zapobiega progresji w porównaniu do efektów po stosowaniu ich w monoterapii.

Terapia skojarzona rekomendowana jest m.in. przez ekspertów *European Association of Urology* (EAU), *American Urological Association* (AUA) oraz *Canadian Urological Association* (CUA), którzy podkreślają jej większą skuteczność w leczeniu pacjentów z uciążliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) spowodowanych BPH w porównaniu do monoterapii [2, 3, 4, 23].

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego oraz fakt, iż ocenianą interwencją jest terapia z udziałem dwóch substancji czynnych podawanych w jednej tabletkie tzw. *combo* (dutasteryd podawany w połączeniu z tamsulozyną) wydaje się, iż najlepszym podejściem będzie przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej Duodartu® z efektywnością kliniczną terapii z udziałem innego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy w połączeniu z blokerem receptora α -adrenergicznego. Analiza danych IMS wskazuje, iż najczęściej stosowanym schematem jest finasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (■%). Należy podkreślić, iż obie substancje czynne objęte są refundacją we wskazaniu: łagodny rozrost gruczołu krokowego. Drugim schematem co do częstości stosowania jest terapia skojarzona finasteryd+doksazosyna, średni udział procentowy wynosi ■%. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leki z grupy antagonistów receptorów α -adrenolitycznych różnią się między sobą selektywnością wobec receptorów poszczególnych podtypów. Początkowo do leczenia chorych z LUTS związanych z BPH wprowadzono α -adrenolityki chinazolinowe czyli terazosynę, doksazosynę i alfuzosynę. Lekiem wprowadzonym najpóźniej była tamsulozyna, która ze względu na odmienną strukturę chemiczną wykazuje większe powinowactwo do podtypów receptorów α_{1A} (swoiste dla gruczołu krokowego) oraz α_{1D} . Ponadto tamsulozyna charakteryzuje się niską zdolnością wiązania receptorów α_{1B} , których blokada jest odpowiedzialna za zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych antagonistami receptorów α -adrenolitycznych [25].

Lepszy profil bezpieczeństwa tamsulozyny w porównaniu do innych α_1 -blokerów (doksazosyny, alfuzosyny, terazosyny) został potwierdzony przez *Djavan et al* – przeprowadzona metaanaliza wykazała, iż podawanie tamsulozyny w przeciwieństwie do doksazosyny, alfuzosyny i terazosyny wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipotonii ortostatycznej, co jest szczególnie istotne u starszych pacjentów [24].

Biorąc pod uwagę powyższe wybór schematu finasteryd+tamsulozyna jako komparator do ocenianej interwencji wydaje się dobrze umotywowana.

Zasadne również wydaje się 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 (tamsulozyna, dutasteryd). Wybór tamsulozyny jako komparatora dodatkowo umotywowany jest najwyższym średnim procentowym udziałem preparatów zawierających ww. substancję czynną w leczeniu BPH.

15.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Duodart® wskazaniem do stosowania dutasterydu podawanego w jednej tabletkie z tamsulozyną jest leczenie pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonej do niniejszego raportu próbie klinicznej *Mohanty 2006* nie precyzowała stopnia zaawansowania choroby. Uczestnikami eksperymentu byli pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, których stan nie wymagał przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (brak szczegółowych informacji dotyczących kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z badania). Dodatkowo, brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów uwzględnionych w eksperymencie *Mohanty 2006* skutkuje brakiem wiedzy dotyczącej rozkładu czynników zakłócających takich jak wiek, stopień zaawansowania choroby, choroby towarzyszące czy wcześniejsze leczenie. Powyższe ograniczenia mogą mieć istotny wpływ na wystąpienie błędu systematycznego. Wymienione ograniczenia, stosunkowo krótki okres obserwacji (24 tyg.) oraz mała liczebność próby (50 pts w każdej z grup) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają małe odniesienie do populacji generalnej.

Odmianą sytuację zaobserwowano analizując drugą włączoną do raportu próbę kliniczną – *CombAT*. Populacja włączona do eksperymentu *CombAT* jest zbieżna z populacją docelową – pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu *CombAT* można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższym eksperymencie są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Długość okresu leczenia (4 lata) i liczebność badanej populacji (po około 1600 pts na grupę) pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We wszystkich włączonych badaniach ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: epizody ostrego zatrzymania moczu (AUR), wystąpienie progresji klinicznej, objętość gruczołu krokowego, ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (*BPH related health status*), maksymalny przepływ cewkowy (Qmax) oraz zdarzenia niepożądane.

15.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie oceny wiarygodności wewnętrznej włączonych badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Wszystkie odnalezione próby kliniczne są badaniami eksperymentalnymi (*podtyp IIA*).

Włączona do analizy próba kliniczna *Mohanty 2006* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Uzyskała 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Wynika to z faktu, iż autorzy powyższej publikacji nie zamieścili informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji. Dodatkowo, oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia). Należy mieć na uwadze, iż przeprowadzenia badania w schemacie otwartym niesie za sobą ryzyko różnej oceny wystąpienia danego punktu końcowego w przypadku subiektywnych punktów końcowych (jak ocenianych w badaniu: zmiany nasilenia objawów LUTS w skali IPSS oraz funkcji seksualnych), jest natomiast mniej istotne w przypadku obiektywnych punktów końcowych (jak AUR, stężenie PSA, Qmax czy objętość gruczołu krokowego). Zatem wyniki uzyskane w badaniu mogą być w pewnym stopniu obarczone błędem. Zdaniem autorów przeglądu w analizowanym badaniu klinicznym (*Mohanty 2006*) w ocenie efektywności klinicznej nie zastosowano reguły ITT.

Natomiast włączone do analizy badanie *CombAT* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością. Otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Wynika to z faktu, iż autorzy badania *CombAT* nie przedstawili w uwzględnionych publikacjach opisu zastosowanej metody zaślepienia próby. Autorzy zamieścili w publikacjach informacje na temat sposobu przeprowadzenia randomizacji (komputerowo wygenerowany rozkład randomizacyjny), jak również podali liczbę oraz powód rezygnacji pacjentów z badania. Analiza ITT została zachowana w analizie bezpieczeństwa, natomiast nie została zachowana w analizie skuteczności (wyjątkiem są punkty końcowe po 4 latach leczenia: wystąpienie AUR oraz konieczność przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych związanych z BPH oraz wystąpienie pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego, wystąpienie pierwszej klinicznej progresji BPH).

15.5. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano 9 publikacji spełniających formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną dutasterydu

podawanego w połączeniu (lub skojarzeniu) z tamsulozyną w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następujących przeglądów systematycznych (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- Keating, G. M. *Dutasteride/Tamsulosin: in benign prostatic hyperplasia*. (2012) [9];
- 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*. (2012) [20];
- 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*. (2011) [8];
- Gacci M., Eardley I. et al. *Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia*. (2011) [19];
- Hollingsworth JM, Wei JT. *Does the combination of an α 1-adrenergic antagonist with a 5 α - reductase inhibitor improve urinary symptoms more than either monotherapy?* (2010) [11];
- Wilt T., MacDonald R. et al. *5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention, The Cochrane Collaboration* (2009), (aktualizacja 2010) [21, 22];
- Keam SJ, Scott LJ. *Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders* (2008) [12];
- Greco KA, McVary KT. *The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia* (2008) [10];

Autorzy raportu dokonali także pełnej weryfikacji referencji wymienionych powyżej przeglądów systematycznych. W związku z faktem, iż w większości ww. przeglądów analizowano również badania nie spełniające PICO zdefiniowanego dla niniejszego przeglądu, zdecydowano się przedstawić jedynie uwzględnione w opracowaniach badania dotyczące: leczenia dutasterydem podawanym w połączeniu (lub w skojarzeniu) z tamsulozyną oraz dutasterydem podawanym w monoterapii.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 174

Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych, z zaznaczeniem włączonych badań z użyciem terapii skojarzonej (DUT+TAM) lub DUT w monoterapii (Keating 2012, Spatafora 2012, Djavan 2011, Gacci 2011, Hollingsworth 2010, Wilt 2009/2010, Keam 2008, Greco 2008)

| Badanie | Interwencja vs komparator | Przeгляд systematyczny | | | | | | | | Duodart® Instytutu Arcana | Publikacje włączone/wyłączone z przeglądu Instytutu Arcana | |
|---|---------------------------|------------------------|----------------|-------------|------------|--------------------|----------------|-----------|------------|---------------------------|--|---|
| | | Keating 2012 | Spatafora 2012 | Djavan 2011 | Gacci 2011 | Hollingsworth 2010 | Wilt 2009/2010 | Keam 2008 | Greco 2008 | | | |
| COMBAT | DUT/TAM vs DUT vs TAM | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | włączone |
| SMART-1 | DUT/TAM vs DUT | | x | | | | | | x | x | | wykluczone*: nieadekwatny projekt badania |
| ARIA3001 ARIA3002 ARIB3003 | DUT vs PL | | x | | | | x | x | x | | | wykluczone**: nieadekwatna interwencja; nieadekwatna grupa kontrolna |
| EPICS | DUT vs FIN | | | | | | | | x | | | wykluczone: nieadekwatna interwencja; nieadekwatna grupa kontrolna. Wykluczone na etapie abstraktu. Badanie RCT, podwójnie zaślepienie. |
| Hagerty 2004 | DUT vs FIN | | | | | | | | x | | | wykluczone: nieadekwatna interwencja; nieadekwatna grupa kontrolna. Wykluczone na etapie abstraktu. Badanie bez randomizacji. |
| REDUCE | DUT vs PL | x | | | | | x | x | | | | wykluczone*: nieadekwatna interwencja |

*Włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa

**Faza *extension* powyższego badania włączona do dodatkowej analizy bezpieczeństwa

x- Publikacja zawarta w danym przeglądzie; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie

Wnioski płynące z wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 175
Wnioski płynące z uwzględnionych przeglądów systematycznych (Keating 2012, Spatafora 2012, Djavan 2011, Gacci 2011, Hollingsworth 2010, Wilt 2009, Wilt 2010, Keam 2008, Greco 2008)

| Przeгляд systematyczny | Ogólne wnioski płynące z przeglądu |
|------------------------|--|
| Keating 2012 | <p>Celem dokumentu była ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej z użyciem dutasterytu i tamsulozyny u pacjentów z objawowym BPH oraz podsumowanie właściwości farmakologicznych obu substancji czynnych. W przeglądzie szczegółowo omówiono badanie CombAT. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej uzupełniono o dane z badania REDUCE, dotyczącego porównania DUT vs PL. Wyniki dotyczące próby klinicznej <i>CombAT</i> są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym dokumencie.</p> <p>Sponsor: autorzy przeglądu podali informację, iż nie korzystali z finansowania zewnętrznego.</p> |
| Spatafora 2012 | <p>Celem przeglądu była aktualizacja wytycznych Italian Association of Urologist w zakresie leczenia pacjentów z LUTS w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.</p> <p>Autorzy przeglądu przeprowadzili ilościową syntezę danych pochodzących z badań z zastosowaniem terapii skojarzonej (5ARI w skojarzeniu z α-blokerem) oraz monoterapii (5ARI lub α-bloker). Zatem zakres danych uwzględnionych w metaanalizie był zbieżny z danymi uwzględnionymi w niniejszym przeglądzie jedynie w zakresie badania CombAT, co uniemożliwia odniesienie się do uzyskanych wyników.</p> <p>Do przeglądu <i>Spatafora 2012</i> włączono badanie SMART-1 z adnotacją, iż zostało ono zaprojektowane w celu oceny wpływu wycofania α-blokera (tamsulozyny) ze schematu terapii skojarzonej. Autorzy zwracają uwagę na liczne ograniczenia w zakresie projektu i metodologii badania, co wpływa na ocenę uzyskanych wyników. Badanie SMART-1 zostało wykluczone z niniejszego przeglądu ze względu na nieadekwatny projekt badania.</p> <p>Zarówno ww. badanie jak i badania <i>ARIA3001</i>, <i>ARIA3002</i>, <i>ARIB3003</i> zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Ponadto dane pochodzące z badania SMART-1 zostały przedstawione w dodatkowej ocenie skuteczności.</p> <p>Sponsor: grant pochodzący od <i>GlaxoSmithKline</i>, wsparcie finansowe od <i>Italian Association of Urologist</i>.</p> |
| Djavan 2011 | <p>Celem przeglądu była ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej u pacjentów z BPH, w oparciu o punkty końcowe dotyczące oceny nasilenia objawów choroby oraz jakości życia. Spośród uwzględnionych w analizie badań do niniejszego raportu włączono jedynie próbę kliniczną <i>CombAT</i> (DUT/TAM vs TAM vs DUT). Autorzy włączonego przeglądu nie przedstawili ilościowej syntezy danych. Wnioski z włączonych eksperymentów zostały przedstawione jedynie w formie jakościowej (osobno dla każdego włączonego badania). Wyniki dotyczące próby klinicznej <i>CombAT</i> są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> |
| Gacci 2011 | <p>Celem przeglądu była analiza zależności między zaburzeniami seksualnymi, LUTS związanymi z BPH oraz zastosowaną terapią. Autorzy dokumentu nie zastosowali ograniczeń dotyczących rodzaju terapii, leczenie skojarzone z użyciem DUT i TAM (na podstawie badania CombAT) stanowiło jedną z analizowanych opcji. Autorzy przeglądu nie przeprowadzili analizy statystycznej wyników pochodzących z ww. badania.</p> <p>Na podstawie wyników włączonych do przeglądu badań autorzy wyciągnęli wniosek o istnieniu silnego związku między zaburzeniami erekcji a LUTS.</p> <p>Sponsor: brak finansowania zewnętrznego.</p> |

| | |
|---------------------------|--|
| Hollingsworth 2010 | <p>Celem przeglądu <i>Hollingsworth 2010</i> była analiza danych dotycząca efektywności klinicznej terapii skojarzonej przy użyciu blokerów inhibitora α-adrenergicznego vs monoterapii przy użyciu inhibitorów 5-α-reduktazy w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Spośród uwzględnionych w analizie badań do niniejszego raportu włączono jedynie próbę kliniczną <i>CombAT</i> (DUT/TAM vs TAM vs DUT). Autorzy włączonego przeglądu nie przedstawili ilościowej syntezy danych. Wnioski z włączonych eksperymentów zostały przedstawione jedynie w formie jakościowej (osobno dla każdego włączonego badania). Wyniki dotyczące próby klinicznej <i>CombAT</i> są zbieżne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie. Sponsor: brak danych.</p> |
| Wilt 2009/2010 | <p>Celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów 5-α-reduktazy w prewencji raka prostaty również u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. W przeglądzie uwzględniono badania z zastosowaniem FIN i DUT w monoterapii oraz stosowane w skojarzeniu. Spośród uwzględnionych w analizie badań do niniejszego raportu włączono jedynie próbę kliniczną <i>CombAT</i> (DUT/TAM vs TAM vs DUT). Analiza statystyczna dla ww. badania została przeprowadzona w zakresie punktu końcowego: rak gruczołu krokowego dla porównań: DUT/TAM vs TAM (uwzględnione w niniejszym przeglądzie), DUT vs TAM oraz DUT vs DUT/TAM. Obliczonym parametrem było ryzyko względne (RR). Wartość parametru RR dla porównania DUT/TAM vs TAM wynosi 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88). Wartość parametru RR dla analogicznego porównania obliczona przez autorów niniejszego dokumentu jest zbieżna i wynosi 0,59 (95% CI: 0,39; 0,87). Badania: <i>ARIA3001</i>, <i>ARIA3002</i>, <i>ARIB3003</i> oraz <i>REDUCE</i> zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Sponsor: NIDDK Grant #R01 DK063300-01A2, USA</p> |
| Greco 2008 | <p>W przeglądzie <i>Greco 2008</i> przeprowadzono m.in. ocenę efektywności klinicznej terapii skojarzonej z udziałem inhibitorów 5-α-reduktazy i blokerów receptorów α-adrenergicznych oraz monoterapii z udziałem powyższych leków w leczeniu dolegliwości związanych z dolnymi drogami moczowymi (LUTS) u pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. W ocenie terapii z udziałem dutasterylu do ocenianego przeglądu <i>Greco 2008</i> włączono następujące próby kliniczne: <i>ARIA3001</i>, <i>ARIA3002</i>, <i>ARIB3003</i>, <i>SMART-1</i> oraz <i>CombAT</i>. Jedynie badanie <i>CombAT</i> zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu. Ponadto, w dodatkowej analizie bezpieczeństwa zostały umieszczone takie badania jak: <i>SMART</i> oraz fazy <i>extension</i> badań: <i>ARIA3001</i>, <i>ARIA3002</i>, <i>ARIB3003</i>. Z uwagi na fakt, iż wyniki uwzględnione w przeglądzie systematycznym <i>Greco 2008</i> zostały przedstawione osobno dla każdego z włączonych badań (brak ilościowej syntezy danych), autorzy raportu nie mogą się do nich odnieść. Należy jednak podkreślić, iż wnioski płynące z eksperymentu <i>CombAT</i> są zbieżne z wnioskami otrzymanymi w wyniku ilościowej oceny danych zamieszczonej w niniejszym przeglądzie. Sponsor: współautor przeglądu, KT McVary, zadeklarował otrzymanie grantu od GSK oraz Eli Lilly.</p> |
| Keam 2008 | <p>Przegląd systematyczny <i>Keam 2008</i> dotyczy zastosowania dutasterylu w leczeniu chorób gruczołu krokowego (w tym łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i raka gruczołu krokowego). Spośród badań uwzględnionych w przeglądzie <i>Keam 2008</i> jedno zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu (<i>CombAT</i>). Natomiast w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa niniejszego raportu zostały uwzględnione wyniki dotyczące następujących prób klinicznych: <i>SMART</i>, <i>REDUCE</i> oraz fazy <i>extension</i> badań: <i>ARIA3001</i>, <i>ARIA3002</i>, <i>ARIB3003</i>. Autorzy przeglądu <i>Keam 2008</i> wyniki płynące z włączonych badań przedstawiają jedynie w formie opisowej. Wnioski płynące z badania <i>CombAT</i> są zbieżne z wnioskami uzyskanymi w niniejszym przeglądzie. Sponsor: autorzy przeglądu podali informację, iż nie korzystali z finansowania zewnętrznego.</p> |

15.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

15.6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 5 pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych (*SMART-1, Jeong 2009, Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012,*), w których stosowano terapię skojarzoną z użyciem dutasteredu i tamsulozyny, nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej. Badania: *Jeong 2009, Hong 2010, Joo 2012* oraz *Lee 2012* nie zostały uwzględnione w analizie głównej m.in. ze względu na zbyt małą dawkę tamsulozyny (0,2 mg/dobę), niezgodną z ChPL dla preparatu Duodart®. Ze względu na fakt, iż celem badania *Hong 2010* była ocena wpływu zastosowanej terapii na poziom testosteronu oraz wskaźnik masy ciała u pacjentów z BPH, nie zaś rekomendowanych w analizowanym schorzeniu punktów końcowych ww. badania nie uwzględniono również w dodatkowej ocenie skuteczności

Badanie *SMART-1* zostało wykluczone z analizy głównej ze względu na nieadekwatny projekt badania. Ze względu jednak na fakt, iż w badaniu zastosowano ocenianą interwencję zdecydowano o przedstawieniu wyników z ww. próby klinicznej w niniejszym rozdziale. Należy mieć jednak na uwadze, iż uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne porównanie skuteczności obu interwencji (DUT+TAM vs DUT) ze względu na fakt, iż przed procesem losowej alokacji do grup terapeutycznych wszyscy pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną. Ze względu na cel badania autorzy nie zastosowali fazy *wash-out*, która pozwoliłaby na wyeliminowanie efektu działania tamsulozyny w drugim etapie badania, w grupie przymującej dutasteryd w monoterapii.

15.6.1.1. SMART-1 [17, 18]

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania, charakterystykę włączonych pacjentów oraz charakterystykę interwencji przedstawiono w rozdziale 8.3.1. („Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasteredu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,4 mg/dobę”)

W badaniu *SMART-1* skuteczność kliniczną analizowano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- poprawa/pogorszenie stanu zdrowia w odniesieniu do wizyty w 24 tygodniu badania, oceniane w 30 tyg. badania;
- nasilenie objawów LUTS w skali IPSS oceniane w 4., 12., 24., 30. i 36. tyg. badania.

15.6.1.1.1 Poprawa/pogorszenie stanu zdrowia

Wyniki dotyczące ww. punktu końcowego przedstawiono w postaci odsetków pacjentów, którzy raportowali: 1) poprawę stanu zdrowia lub brak zmian, 2) pogorszenie stanu zdrowia w 30. tygodniu badania w odniesieniu do stanu zdrowia w 24. tygodniu badania.

Wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 176.

Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali poprawę stanu zdrowia lub brak zmian w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (*SMART-1*)

| Badanie | Interwencja | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|----------------|-------------|-----|----------|----------------------|
| <i>SMART-1</i> | DT36 | 153 | 139 (91) | 2,94 (1,45; 6,20) |
| | DT24 + D12 | 149 | 115 (77) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony parametr OR dla analizowanego punktu końcowego wynosi 2,94 (1,45; 6,20) i jest istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej. Oznacza to, iż szansa wystąpienia braku zmiany lub poprawy stanu zdrowia w 30. tyg. badania w odniesieniu do 24. tyg. w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną jest 2,94 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów, u których w 24 tyg. wycofano z leczenia tamsulozynę (przyjmujących dutasteryd w monoterapii).

Tabela 177.

Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali pogorszenie stanu zdrowia w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (*SMART-1*)

| Badanie | Interwencja | N | n*(%) | OR (95% CI) |
|----------------|-------------|-----|---------|----------------------|
| <i>SMART-1</i> | DT36 | 153 | 14 (9) | 0,34 (0,16; 0,69) |
| | DT24 + D12 | 149 | 34 (23) | |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony parametr OR dla analizowanego punktu końcowego wynosi 0,34 (0,16; 0,69) i jest istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej. Oznacza to, iż szansa wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia w 30 tyg. badania w odniesieniu do 24. tyg. w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną stanowi 34% analogicznej szansy w grupie pacjentów, u których w 24 tyg. wycofano z leczenia tamsulozynę (przyjmujących dutasteryd w monoterapii).

Obliczone dodatkowe parametry EBM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 178.

Parametry EBM dotyczące zmiany stanu zdrowia w 30 tyg. badania w odniesieniu do 24.tyg. (*SMART-1*)

| Parametr | DT36 vs DT24+D12 |
|---|-------------------|
| poprawa stanu zdrowia lub brak zmian | |
| RB (95% CI) | 1,18 (1,07; 1,31) |
| NNT (95% CI) | 8 (5; 19) |
| pogorszenie stanu zdrowia | |
| RR (95% CI) | 0,40 (0,23; 0,71) |

| Parametr | DT36 vs DT24+D12 |
|---------------------|------------------|
| NNT (95% CI) | 8 (5; 19) |

Obliczona korzyść względna dla poprawy stanu zdrowia lub braku zmian wskazuje, iż prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną jest 1,18 razy większy od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów, którym wycofano tamsulozynę w 24. tyg. badania (przyjmujących dutasteryd w monoterapii). Natomiast prawdopodobieństwo raportowania pogorszenia stanu zdrowia przez pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną stanowi 40% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów leczonych monoterapią dutasterylem.

Obliczone parametry NNT wskazują, iż lecząc 8 pacjentów terapią skojarzoną zamiast dutasterylem po wycofaniu tamsulozyny, przez okres 6 tygodni można spodziewać się jednego dodatkowego przypadku raportowania poprawy stanu zdrowia lub braku zmian oraz uniknięcia jednego dodatkowego przypadku raportowania pogorszenia stanu zdrowia.

Ponadto autorzy badania podają, iż w 36 tyg. badania brak zmian lub poprawę stanu zdrowia raportowało 93% pacjentów z grupy DT24+D12 oraz 96% pacjentów z grupy DT36, u których ten punkt końcowy wystąpił w 30 tyg. badania.

15.6.1.1.2 Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS

W badaniu przedstawiono wyniki dotyczące nasilenia objawów LUTS wg kwestionariusza IPSS. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 179.

Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali pogorszenie stanu zdrowia w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (SMART-1)

| Badanie | Interwencja | N | Średnia liczba punktów w skali IPSS | | | |
|----------------|-------------------|-----|-------------------------------------|------------|------------|------------|
| | | | wartość wyjściowa | 24 tydzień | 30 tydzień | 36 tydzień |
| SMART-1 | DT36 | 153 | 16,4 | 11,2 | 10,8 | 10,3 |
| | DT24 + D12 | 149 | 16,5 | 11,0 | 12,2 | 11,1 |

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w badaniu jedynie w postaci średniej liczby punktów w chwili rozpoczęcia oraz w poszczególnych tygodniach badania. Brak wartości błędów standardowych lub odchylenia standardowego (za wyjątkiem wartości wyjściowej) uniemożliwił wykonanie obliczeń statystycznych przez autorów analizy. Podana przez autorów badania różnica średnich zmian w 36 tyg. względem 24 tyg. pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi 0,9 (0,0; 1,9). Wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej.

Niemniej jednak, porównując średnie wyjściowe liczby punktów oraz wartości otrzymane dla poszczególnych okresów obserwacji w obu grupach terapeutycznych można stwierdzić, iż klinicznie istotna redukcja nasilenia objawów w skali IPSS (wg opinii eksperta medycznego każda zmiana o co najmniej 4 pkt. jest istotna klinicznie) w obu grupach terapeutycznych nastąpiła już w pierwszym okresie terapii, kiedy wszyscy pacjenci leczeni byli terapią skojarzoną. W okresie od 24. do 36. tyg. nie zaobserwowano znaczącej zmiany w liczbie punktów w skali IPSS.

Ponadto autorzy badania przedstawili informację, iż w obu grupach terapeutycznych stwierdzono poprawę jakości życia (8 pytanie kwestionariusza IPSS) w 36 tyg. w odniesieniu do wartości wyjściowej. Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS wynosiła -1,0.

15.6.1.2. Jeong 2009 [13]

W badaniu *Jeong 2009* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną dutasterydu podawanego w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną w porównaniu z finasterydem również podawanym w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Powyższa próba kliniczna nie została uwzględniona w analizie głównej, ze względu na: zbyt małą dawkę tamsulozyny (w badaniu jest 0,2 mg/dobę; zgodnie z ChPL powinno być 0,5 mg). Ponadto wyniki dotyczące przyjmowanego skojarzenia zarówno w grupie ocenianej interwencji jak i w grupie kontrolnej dopuszczają stosowanie dwóch substancji czynnych: tamsulozynę i alfuzosynę (wyniki podawane łącznie). W publikacji brak jest także istotnych informacji dotyczących odsetków pacjentów przyjmujących skojarzenie w postaci alfuzosyny oraz w postaci tamsulozyny. Opisywany eksperyment zdecydowano się jednak opisać w dyskusji niniejszego przeglądu, ze względu na fakt, iż jest to jedyna próba kliniczna z tak długim okresem obserwacji (12 miesięcy), w której bezpośrednio porównywano dutasteryd + α_1 -blokery (m.in. tamsulozynę) vs finasteryd + α_1 -blokery (m.in. tamsulozynę). Należy podkreślić, iż eksperyment Mohanty 2006 włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu przedstawia wyniki jedynie dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 180.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Jeong 2009)

| Badanie | Publikacja | Liczba ośrodków | Randomizacja | Zaślepienie | Analiza ITT | Ocena w skali Jadad |
|--------------------------|-------------------|-----------------|--------------|-------------|---------------|---------------------|
| Jeong 2009 (II A) | Jeong 2009 | brak danych | + | brak danych | nie zachowana | 2 |

Włączona do analizy próba kliniczna *Jeong 2009* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Uzyskała 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Wynika to z faktu, iż autorzy powyższej publikacji nie zamieścili informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji. Dodatkowo, oceniana próba kliniczna była najprawdopodobniej eksperymentem otwartym (brak zaślepienia) – brak danych dotyczących zaślepienia powyższego eksperymentu. Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Procesowi randomizacji poddano łącznie 120 pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Pacjentów przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: 1) 60 pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną; 2) 53 pacjentów do grupy przyjmującej finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną. W analizie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) nie została zachowana reguła ITT.

Okres obserwacji dla terapii łączonej (inhibitory 5- α -reduktazy i α_1 -blokery) wynosił 12 miesięcy. Po tym okresie przez kolejne 12 miesięcy wszyscy pacjenci byli leczeni już tylko monoterapią z udziałem α_1 -blokerów (alfuzosyny lub tamsulozyny) – rezygnacja pacjentów z terapii inhibitorami 5- α -reduktazy (dutasterydu i finasterydu). Głównym punktem końcowym, dla którego została oszacowana wielkość próby przyjęto średnią różnicę objętości gruczołu krokowego po rezygnacji pacjentów z terapii inhibitorami 5- α -reduktazy (dutasterydu i finasterydu). W niniejszej analizie zostaną uwzględnione jedynie wyniki po 12 miesiącach terapii łączonej (inhibitory 5- α -reduktazy i α_1 -blokery).

Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 80% wykryć różnice w średniej zmianie objętości gruczołu krokowego po 24 miesiącach terapii, przy założeniu, iż częstość rezygnacji będzie na poziomie 20%, a odchylenie standardowe wynosić będzie 7,5%. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła po 60 pacjentów na grupę i została osiągnięta.

15.6.1.2.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Jeong 2009* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 181.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Jeong 2009)

| Kryteria | Jeong 2009 (II A) |
|-----------------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku powyżej 50 r.ż. z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego potwierdzonego w oparciu o skalę <i>International Prostate Symptom Score</i> (IPSS); • brak wcześniejszego leczenia inhibitorami 5-α-reduktazy lub leczenia interwencjami eksperymentalnymi; • brak przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych dotyczących leczenia BPH; • pacjenci, którzy przed procesem randomizacji przyjmowali tylko 1 lek z grupy α_1-blokerów (tamsulozynę lub alfuzocynę) w stabilnej dawce; • objętość gruczołu krokowego > 25 cm³ potwierdzona przez ultrasonografię przezodbytniczą; • pisemna zgoda na udział w badaniu. |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z dodatkowymi nieprawidłowościami klinicznymi takimi jak: przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego; • wcześniejszy zabieg chirurgiczny na prostatie lub na jądrach; • odbiegające od normy wyniki dotyczące stężenia specyficznego stężenia antygenu sterczowego (PSA); • wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej niedrożności dróg moczowych wymagające interwencji chirurgicznej lub skutkujące wystąpieniem ostrego zatrzymania moczu czy przewlekłego zalegania dużych objętości moczu po mikcji; • przyjmowanie w okresie przed procesem alokacji pacjentów do grup inhibitorów 5-α-reduktazy. |

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *Jeong 2009* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono mężczyzn powyżej 50 r.ż. z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Do eksperymentu włączono pacjentów, których objętość gruczołu krokowego potwierdzona ultrasonografią przezodbytniczą wynosiła powyżej 25 cm³. Kryteriami wykluczenia z powyższego eksperymentu była obecność takich schorzeń jak: przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego czy wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej niedrożności dróg moczowych wymagające interwencji chirurgicznej lub skutkujące wystąpieniem ostrego zatrzymania moczu czy przewlekłego zalegania dużych objętości zalegającego moczu po mikcji. Z badania wykluczono także tych pacjentów, którym przeprowadzono zabieg chirurgiczny na prostatie lub na jądrach oraz którzy przed wystąpieniem do badania mieli podwyższone stężenie PSA lub przyjmowali inhibitory 5- α -reduktazy.

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Jeong 2009* porównywane grupy terapeutyczne były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych.

Tabela 182.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Jeong 2009)

| Parametr | Jeong 2009 (II A) | |
|--|-------------------|--------------|
| | Grupa 1 | Grupa 2 |
| Liczebność populacji, N | 60 | 60 |
| Wiek w latach, średnia (SD) | 62,62 (6,42) | 62,73 (6,79) |
| Całkowita liczba punktów w skali IPSS, średnia (SD) | 18,62 (5,97) | 18,77 (5,85) |
| Całkowita objętość gruczołu krokowego w cm ³ , średnia (SD) | 39,22 (12,27) | 39,78 (9,30) |
| Stężenie PSA w osoczu w ng/ml, średnia (SD) | 1,85 (1,31) | 1,83 (1,19) |

Grupa 1: dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (DUT + ALF/TAM)

Grupa 2: finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (FIN + ALF/TAM)

Porównywane grupy terapeutyczne były zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych. Procesowi randomizacji poddano 60 pacjentów z grupy DUT + ALF/TAM oraz 60 pacjentów z grupy FIN + ALF/TAM. Średnia wieku mężczyzn uczestniczących w eksperymencie wynosiła ponad 62 lata. Całkowita liczba punktów w skali IPSS w obu porównywanych grupach wynosiła ponad 18,5 punktów, natomiast całkowita objętość gruczołu krokowego równa była ponad 39 cm³.

15.6.1.2.2 Charakterystyka interwencji

W eksperymencie Jeong 2009 pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: 60 pacjentów do grupy przyjmującej dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną oraz 60 pacjentów przyjmującej finasteryd podawany w tym samym skojarzeniu. W eksperymencie nie zostały przedstawione dane na temat, jaki odsetek pacjentów otrzymywał skojarzenie w postaci alfuzosyny, a jaki w postaci tamsulozyny. Powyższy schemat podawano pacjentom przez okres 1 roku. Po tym okresie leczenia zastosowano kolejny rok monoterapii przy udziale α_1 -blokerów (alfuzosyny lub tamsulozyny) – rezygnacja pacjentów z terapii inhibitorami 5- α -reduktazy (dutasteryd i finasteryd). Wyniki dla 24 miesięcy nie zostały przedstawione w poniższej analizie ze względu na brak leczenia terapią złożoną z inhibitorów 5- α -reduktazy i α_1 -blokerów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 183.
Charakterystyka interwencji (Jeong 2009)

| Badanie | Interwencja | Dawkowanie | Sposób podawania leku | Czas interwencji |
|-------------------|-------------|--|------------------------|------------------|
| Jeong 2009 (II A) | Grupa 1 | dutasteryd w dawce 0,5 mg/d podawany w skojarzeniu z 10 mg/d alfuzosyny lub 0,2 mg/d tamsulozyny | doustnie, raz dziennie | 12 miesięcy |
| | Grupa 2 | finasteryd w dawce 5 mg/d podawany w skojarzeniu z 10 mg/d alfuzosyny lub 0,2 mg/d tamsulozyny | | |

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup przyjmujących doustnie raz na dobę następujące leki: grupa 1) 0,5 mg dutasterynu podawanego w skojarzeniu z 10 mg alfuzosyną lub 0,2 mg tamsulozyną; grupa 2) 5 mg finasterydu podawanego w skojarzeniu z 10 mg alfuzosyną lub 0,2 mg tamsulozyną. Pacjenci byli objęci powyższym leczeniem przez okres 12 miesięcy.

15.6.1.2.3 Skuteczność kliniczna

W eksperymencie *Jeong 2009* włączonym do niniejszej analizy skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe. W analizie nie zachowano protokołu *intention to treat*.

- zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*);
- stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*)
- całkowita objętość gruczołu krokowego (*prostate volume*).

15.6.1.2.3.1 Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS

Autorzy badania *Jeong 2009* poddali ocenie nasilenie objawów LUTS w skali IPSS w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Skala IPSS to punktowa skala objawów (IPSS, *International Prostate Symptom Score*) oraz ocena jakości życia (QoL, *Quality of Life*). Pacjent odpowiada na 7 pytań, których odpowiedzi są oceniane w skali od 0 do 5 punktów. Przyjmuje się następującą klasyfikację: 0–7 punktów – łagodne objawy, 8–19 punktów – umiarkowane objawy, 20–35 punktów – ciężkie objawy. Test QoL zawiera jedno pytanie, o jakość życia pacjenta i siedem możliwych odpowiedzi: od „świetnie” do „bardzo źle”. Informacje uzyskane w ten sposób mają bardzo subiektywny charakter.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie procentowe zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych oceniające nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 184.
Średnie procentowe zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (*Jeong 2009*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian w % (95% CI) |
|---|----------------|------------------|----|---|-------------------------------------|
| <i>Jeong 2009</i> (II A) | Grupa 1 | 12 msc. | 30 | -30,90 (22,38) | 0,67 (-11,00; 12,34) |
| | Grupa 2 | | 31 | -31,57 (24,06) | |

Grupa 1: dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (DUT + ALF/TAM)
Grupa 2: finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (FIN + ALF/TAM)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w obu porównywanych grupach

obserwujemy zbliżoną redukcję liczby punktów w skali IPSS oceniającej nasilenie objawów LUTS.

Obliczona na podstawie wyników badania *Jeong 2009* różnica średnich procentowych zmian liczby punktów oceniających nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 12 miesiącach leczenia dla porównania DUT + ALF/TAM vs FIN + ALF/TAM wynosi 0,67 (95% CI: -11,00; 12,34) i nie wykazuje istotności statystycznej.

15.6.1.2.3.2 Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA)

Autorzy badania *Jeong 2009* analizowali także średnie stężenie specyficznego antygeny sterczowego po 12 miesiącach leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 185.

Średnie procentowe zmiany stężenia specyficznego antygeny sterczowego (PSA) względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (*Jeong 2009*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana stężenia PSA względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian w % (95% CI) |
|--------------------------|----------------|------------------|----|--|-------------------------------------|
| Jeong 2009 (II A) | Grupa 1 | 12 msc. | 40 | -50,9 (12,1) | -2,0 (-6,72; 2,72) |
| | Grupa 2 | | 37 | -48,9 (8,59) | |

Grupa 1: dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (DUT + ALF/TAM)

Grupa 2: finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (FIN + ALF/TAM)

Dane przedstawione powyżej świadczą, iż po 12 miesiącach leczenia obserwujemy zbliżone wartości dotyczące stężenia antygeny PSA w obu analizowanych grupach.

Obliczona na podstawie danych z badania *Jeong 2009* różnica średnich zmian wyrażona w punktach procentowych dla omawianego punktu końcowego wynosi -2,0 (95% CI: -6,72; 2,72) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

15.6.1.2.3.3 Całkowita objętość gruczołu krokowego

W publikacji *Jeong 2009* przedstawiono wyniki dotyczące oceny całkowitej objętości gruczołu krokowego w populacji mężczyzn leczonych przez 12 miesięcy następującym schematem: DUT + ALF/TAM vs FIN + ALF/TAM. Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 186.

Średnie procentowe zmiany całkowitej objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (*Jeong 2009*)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (cm ³) względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian w % (95% CI) |
|--------------------------|----------------|------------------|----|--|-------------------------------------|
| Jeong 2009 (II A) | Grupa 1 | 12 msc. | 40 | -26,11 (5,06) | -1,6 (-5,10; 1,90) |

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia procentowa zmiana całkowitej objętości gruczołu krokowego (cm ³) względem wartości wyjściowych, SD | Różnica średnich zmian w % (95% CI) |
|---------|----------------|------------------|----|--|-------------------------------------|
| | Grupa 2 | | 37 | -24,51 (10,01) | |

Grupa 1: dutasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (DUT + ALF/TAM)

Grupa 2: finasteryd podawany w skojarzeniu z alfuzosyną lub tamsulozyną (FIN + ALF/TAM)

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż zarówno w grupie DUT + ALF/TAM, jak i FIN + ALF/TAM po 12 miesiącach leczenia obserwujemy zbliżone zmniejszenie całkowitej objętości gruczołu krokowego.

Obliczona różnica średnich zmian wyrażona w punktach procentowych objętości gruczołu krokowego wynosi -1,6 (95% CI: -5,10; 1,90) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

15.6.1.3. Joo 2012 [15], Lee 2012 [16]

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań, charakterystyki włączonych pacjentów oraz charakterystyki interwencji przedstawiono w rozdziale 8.3.2. („Analiza bezpieczeństwa stosowania dutasterytu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w dawce 0,2 mg/dobę”)

Ze względu na różnice w metodyce obu badań oraz czas trwania leczenia wyniki dla każdego z badań przedstawiono oddzielnie.

Wszystkie punkty końcowe analizowane w ww.badaniach zostały wymienione w charakterystyce badania przedstawionej w rozdziale 8.3.2.

15.6.1.3.1 Joo 2012 [15]

Poniżej zaprezentowano punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie:

- zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS;
- maksymalny przepływ cewkowy;
- całkowita objętość gruczołu krokowego;
- stężenie swoistego antygeny sterczowego PSA.

Szczegółowe informacje dotyczące otrzymanych w badaniu wyników dotyczących ww. punktów końcowych przedstawiono poniżej.

15.6.1.3.1.1 Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS

W tabeli poniżej przedstawiono różnice średnich zmian nasilenia objawów LUTS w skali IPSS pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 187.

Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS po 12 miesiącach terapii; DUT/TAM vs TAM (Joo2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych (SD) | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|------------------------|----------------|------------------|----|---|---------------------------------|
| Joo 2012 (II A) | DUT+TAM | 12 msc. | 98 | -7,42 (2,91) | -0,72 (-1,69; 0,25) |
| | TAM | | 95 | -6,7 (3,93) | |

Obliczona na podstawie danych z badania różnica średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wynosi -0,72 (-1,69; 0,25). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

Mimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami należy podkreślić, iż biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego można wnioskować, że w obu grupach terapeutycznych uzyskano istotną klinicznie zmianę nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS (zmiana ≥ 4 pkt.)

15.6.1.3.1.2 Maksymalny przepływ cewkowy (Qmax)

W badaniu analizowano zmianę wartości maksymalnego przepływu cewkowego w trakcie badania. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 188.

Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach terapii (Joo 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia wartość końcowa (SD) | Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD) | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|------------------------|----------------|------------------|----|------------------------------|---|---------------------------------|
| Joo 2012 (II A) | DUT+TAM | 12 msc. | 98 | 14,59 (5,11) | 3,46 (2,07) | 0,77 (-0,03; 1,57) |
| | TAM | | 95 | 14,01 (5,11) | 2,69 (3,45) | |

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wynosi 0,77 (95%CI: -0,03; 1,57). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

Niemniej jednak zgodnie z opinią eksperta medycznego klinicznie istotna jest nie sama zmiana przepływu, ale wartość końcowa przepływu. Przepływ o wartości > 12 ml/s uznawany jest za prawidłowy i gdy brak jest innych objawów, nie wymaga interwencji terapeutycznej. Zatem biorąc pod uwagę wartości końcowe można wnioskować, iż po zakończeniu leczenia prawidłową wartość przepływu cewkowego uzyskano w obu grupach terapeutycznych.

15.6.1.3.1.3 Całkowita objętość gruczołu krokowego

W publikacji *Joo 2012* przedstawiono wyniki dotyczące oceny całkowitej objętości gruczołu krokowego w populacji mężczyzn leczonych przez 12 miesięcy dutasterydem w skojarzeniu z tamsulozyną lub monoterapią tamsulozyną.

Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 189.
Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 12 miesiącach terapii, DUT + TAM vs TAM (Joo 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana objętości gruczołu krokowego [ml] (SD) | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|------------------------|------------------|------------------|----|---|---------------------------------|
| Joo 2012 (II A) | DUT + TAM | 12 msc. | 98 | -3,03 (2,32) | -3,27 (-3,75; -2,79) |
| | TAM | | 95 | 0,24 (0,66) | |

Obliczona różnica średnich zmian w objętości gruczołu krokowego wynosi: -3,27 (95%CI: -3,75; -2,79). Wynik wykazuje istotności statystyczną na korzyść terapii skojarzonej. Niemniej jednak biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego na podstawie powyższych danych nie można wnioskować o wyższej skuteczności terapii skojarzonej, bez odniesienia się do wyników uzyskanych dla pozostałych punktów końcowych (głównie zmiany nasilenia objawów LUTS w skali IPSS)

15.6.1.3.1.4 Stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA)

Autorzy badania *Joo 2012* analizowali także zmiany stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) po 12 miesiącach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Szczegółowe informacje dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 190.
Różnice średnich zmian stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA) po 12 miesiącach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT + TAM vs TAM (Joo 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej (SD) | Różnica średnich zmian stężenia PSA (SD) |
|------------------------|------------------|------------------|----|--|--|
| Joo 2012 (II A) | DUT + TAM | 12 msc. | 98 | -0,73 (0,68) | -0,67 (-0,81; -0,53) |
| | TAM | | 95 | -0,06 (0,22) | |

Dane przedstawione powyżej świadczą, iż po 12 miesiącach leczenia zaobserwowano większą zmianę (redukcję) stężenia PSA w osoczu w grupie DUT + TAM w porównaniu do grupy otrzymującej TAM. Obliczona na podstawie danych z badania różnica średnich zmian stężenia PSA

wynosi -0,67 (95% CI: -0,81; -0,53) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść terapii skojarzonej.

15.6.1.3.2 Lee 2012 [16]

Poniżej zaprezentowano punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie:

- zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS;
- maksymalny przepływ cewkowy;
- całkowita objętość gruczołu krokowego.

Szczegółowe informacje dotyczące otrzymanych w badaniu wyników dotyczących ww. punktów końcowych przedstawiono poniżej. Należy wziąć pod uwagę, iż podobnie jak w próbie klinicznej SMART-1 celem badania było sprawdzenie czy w przypadku mężczyzn z BPH przyjmujących leczenie skojarzone (DUT+TAM) wycofanie tamsulozyny spowoduje stopniowe pogorszenie objawów LUTS, nie zaś bezpośrednio porównanie dwóch schematów leczenia. Niemniej jednak zdecydowano o przedstawieniu wyników badania Lee 2012, analizie poddano jednak jedynie okres po randomizacji (pomiędzy 48 a 72 tygodniem badania).

15.6.1.3.2.1 Zmiana nasilenia objawów LUTS, związanych z BPH, w skali IPSS

W tabeli poniżej przedstawiono różnice średnich zmian nasilenia objawów LUTS w skali IPSS pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi po zakończeniu badania w odniesieniu do wartości po 48 tygodniu badania (po którym przeprowadzono proces randomizacji).

Tabela 191.

Różnica średnich zmian nasilenia objawów LUTS w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS po zakończeniu terapii w odniesieniu do 48. tygodnia terapii; DUT/TAM vs DUT (Lee 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości z 48. tyg. badania (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|-----------------|-------------|------------------|----|---|---------------------------------|
| Lee 2012 (II A) | DUT+TAM | 24 tyg.* | 36 | -1,22 (7,86) | 0,57 (-3,11; 4,25) |
| | DUT | | 33 | -1,79 (7,73) | |

*Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania.^Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczona na podstawie danych z badania różnica średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wynosi 0,57 (95%CI: -3,11; 4,25). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

15.6.1.3.2.2 Maksymalny przepływ cewkowy

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 192.
Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) w 72 tygodniu badania względem wartości po 48 tyg. badania (Lee 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia wartość końcowa (SD) | Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|-----------------|-------------|------------------|----|------------------------------|--|---------------------------------|
| Lee 2012 (II A) | DUT+TAM | 24 tyg.* | 36 | 10,44 (3,33) | 0,8 (4,14) | 0,74 (-1,14; 2,62) |
| | DUT | | 33 | 10,67 (2,89) | 0,06 (3,78) | |

*Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania.^Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wynosi 0,74 (95%CI: -1,14; 2,62). Wyniki nie wykazują istotności statystycznej.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego klinicznie istotna jest nie sama zmiana przepływu, ale wartość końcowa przepływu. Przepływ o wartości > 12 ml/s uznawany jest za prawidłowy i gdy brak jest innych objawów, nie wymaga interwencji terapeutycznej. Zatem biorąc pod uwagę wartości wyjściowe oraz kierunek i wartość zmian w przepływie w trakcie terapii można wnioskować, iż po zakończeniu leczenia nie uzyskano prawidłowej wartości przepływu cewkowego w żadnej z grup terapeutycznych.

15.6.1.3.2.3 Całkowita objętość gruczołu krokowego

W badaniu Lee 2012 przedstawiono wyniki dotyczące oceny całkowitej objętości gruczołu krokowego.

Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 193.
Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 12 miesiącach terapii, DUT + TAM vs TAM (Joo 2012)

| Badanie | Interwencja | Okres obserwacji | N | Średnia zmiana objętości gruczołu krokowego [ml] (SD)^ | Różnica średnich zmian (95% CI) |
|-----------------|-------------|------------------|----|--|---------------------------------|
| Lee 2012 (II A) | DUT + TAM | 24 tyg.* | 36 | -1,03 (19,1) | 2,53 (-6,40; 11,46) |
| | DUT | | 33 | -3,56 (18,67) | |

*Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania.^Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczona różnica średnich zmian w objętości gruczołu krokowego wynosi 2,53 (95%CI : -6,40; 11,46). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

15.6.1. Efektywność praktyczna dutasterydu w porównaniu z finasterydem

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy retrospektywne (*Issa 2007, Fenter 2008, Cindolo 2012*), oceniające efektywność kliniczną monoterapii dutasterydem w porównaniu z monoterapią finasterydem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach oceniających efektywność praktyczną dutasterydu w porównaniu z finasterydem wykazano lepszą skuteczność dutasterydu w zakresie zapobiegania AUR, zabiegom chirurgicznym związanym z BPH oraz konieczności hospitalizacji w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Szczegółowe wnioski z ww. analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 194.
Wnioski dotyczące porównania efektywności praktycznej dutasterydu i finasterydu pochodzące z analiz retrospektywnych.

| Badanie | Wnioski |
|--------------------------|---|
| Issa 2007 [27] | <ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 1992 pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, przyjmujących dutasteryd lub finasteryd przez okres co najmniej 1 roku. Autorzy analizy wykazali, iż pomiędzy 5. a 12. miesiącem leczenia częstość występowania AUR była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych dutasterydem. Znamiennej statystycznie różnicy nie wykazano w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z powiększoną prostatą, aczkolwiek odsetek zarejestrowanych przypadków był niższy w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd. |
| Fenter 2008 [28] | <ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono 5090 pacjentów z powiększoną prostatą, przyjmujących dutasteryd lub finasteryd. Analizą objęto 3-letni okres obserwacji. Autorzy badania wykazali istotną statystycznie różnicę na korzyść dutasterydu w częstości występowania AUR oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z powiększoną prostatą. |
| Cindolo 2012 [29] | <ul style="list-style-type: none"> W analizie uwzględniono 8132 pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Okres obserwacji wynosił 5 lat od momentu przepisania terapii przez lekarza. Oceniano częstość hospitalizacji z powodu BPH oraz konieczność przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych związanych z BPH. Wykazano, iż przyjmowanie dutasterydu wiąże się z istotnie mniejszą częstością hospitalizacji oraz mniejszym ryzykiem zabiegu chirurgicznego związanego z BPH. Ponadto zarejestrowano mniejszą zapadalność na nowotwory stercza w grupie pacjentów leczonych dutasterydem. |

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 195
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | duodart | 0 |
| 2. | combodart | 0 |
| 3. | dutasteride AND plus AND tamsulosin AND hydrochloride | 0 |
| 4. | dutasteride AND plus AND tamsulosin | 1 |
| 5. | jalyn | 0 |
| 6. | tamsulosin AND hydrochloride AND plus AND dutasteride | 0 |
| 7. | tamsulosin AND plus AND dutasteride | 0 |
| 8. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 1 |
| 9. | dutasteride | 7 |
| 10. | 17beta-N-(2,5-bis (trifluoromethyl)) phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one | 0 |
| 11. | GG AND 745 | 0 |
| 12. | GG745 | 0 |
| 13. | GG-745 | 0 |
| 14. | n (2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide | 0 |
| 15. | gi198745x | 0 |
| 16. | gi198745 | 0 |
| 17. | gi AND 198745x | 0 |
| 18. | gi AND 198745 | 0 |
| 19. | avolve | 0 |
| 20. | duagen | 0 |
| 21. | avodart | 2 |
| 22. | advodart | 0 |
| 23. | GlaxoSmithKline AND brand AND of AND dutasteride | 0 |
| 24. | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 7 |
| 25. | tamsulosin | 28 |

| | | |
|-----|---|----|
| 26. | tamsulosin AND hydrochloride | 1 |
| 27. | amsulosin | 0 |
| 28. | flomax | 0 |
| 29. | harnal | 0 |
| 30. | josir | 0 |
| 31. | ly AND 253352 | 0 |
| 32. | ly253351 | 0 |
| 33. | ly253352 | 0 |
| 34. | 5 ((2 (2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) 2 methylethyl) 2 methoxybenzenesulfonamide | 0 |
| 35. | 5 (2 ((2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) propyl) 2 methoxybenzenesulfonamide | 0 |
| 36. | 5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide | 0 |
| 37. | omic | 0 |
| 38. | omix | 0 |
| 39. | omnic | 0 |
| 40. | pradif | 0 |
| 41. | pradip | 0 |
| 42. | ym AND 12617 | 0 |
| 43. | ym AND 12617 1 | 0 |
| 44. | ym AND 617 | 0 |
| 45. | ym12617 | 0 |
| 46. | ym12617 AND 1 | 0 |
| 47. | ym617 | 0 |
| 48. | #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 | 28 |
| 49. | #24 AND #48 | 2 |
| 50. | #8 OR #49 | 2 |

Data wyszukiwania 07.03.2013r.

16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 196.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | duodart | 0 |
| 2. | combodart | 1 |
| 3. | dutasteride plus tamsulosin hydrochloride | 11 |
| 4. | dutasteride plus tamsulosin | 11 |
| 5. | jalyn | 0 |
| 6. | tamsulosin hydrochloride plus dutasteride | 11 |
| 7. | tamsulosin plus dutasteride | 11 |
| 8. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 11 |
| 9. | "dutasteride"[Supplementary Concept] | 305 |
| 10. | dutasteride | 487 |
| 11. | 17beta-N-(2,5-bis (trifluoromethyl)) phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one | 1 |
| 12. | GG 745 | 487 |
| 13. | GG745 | 487 |
| 14. | GG-745 | 487 |
| 15. | n(2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide | 0 |
| 16. | gi198745x | 0 |
| 17. | gi198745 | 488 |
| 18. | gi 198745x | 0* |
| 19. | gi 198745 | 1 |
| 20. | avolve | 0 |
| 21. | duagen | 0 |
| 22. | avodart | 489 |
| 23. | advodart | 0 |
| 24. | GlaxoSmithKline brand of dutasteride | 487 |
| 25. | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 | 492 |

| | | |
|-----|--|------|
| 26. | "tamsulosin" [Supplementary Concept] | 787 |
| 27. | tamsulosin | 1148 |
| 28. | tamsulosin hydrochloride | 1148 |
| 29. | amsulosin | 36 |
| 30. | flomax | 1152 |
| 31. | harnal | 9 |
| 32. | josir | 0 |
| 33. | ly 253351 | 0* |
| 34. | ly 253352 | 1148 |
| 35. | ly253351 | 0 |
| 36. | ly253352 | 3 |
| 37. | 5 ((2 (2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) 2 methylethyl) 2 methoxybenzenesulfonamide | 0 |
| 38. | 5 (2 ((2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) propyl) 2 methoxybenzenesulfonamide | 11 |
| 39. | omic | 471 |
| 40. | omix | 3 |
| 41. | omnic | 19 |
| 42. | pradif | 0 |
| 43. | mecir | 73 |
| 44. | ym 12617 | 35 |
| 45. | ym 12617 1 | 33 |
| 46. | ym 617 | 1154 |
| 47. | ym12617 | 1 |
| 48. | ym12617 1 | 1 |
| 49. | ym617 | 17 |
| 50. | alna | 37 |
| 51. | secotex | 0 |
| 52. | urolosin | 0 |
| 53. | Abbott laboratories brand of tamsulosin hydrochloride | 1148 |
| 54. | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 | 1796 |

| | | |
|-----|-------------|----|
| 55. | #25 AND #54 | 77 |
| 56. | #8 OR #55 | 77 |

*Hasła nie figurują w Pubmed. Baza generuje wyniki jedynie po gi [all field] lub Ly [all field]. Data wyszukiwania 07.03.2013r.

Tabela 197.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | duodart:ti,ab,kw | 0 |
| 2. | combodart:ti,ab,kw | 0 |
| 3. | dutasteride plus tamsulosin hydrochloride:ti,ab,kw | 0 |
| 4. | dutasteride plus tamsulosin:ti,ab,kw | 5 |
| 5. | jalyn:ti,ab,kw | 0 |
| 6. | tamsulosin hydrochloride plus dutasteride:ti,ab,kw | 0 |
| 7. | tamsulosin plus dutasteride:ti,ab,kw | 5 |
| 8. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 5 |
| 9. | dutasteride:ti,ab,kw | 96 |
| 10. | 17beta-N- (2,5-bis (trifluoromethyl)) phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one:ti,ab,kw | 0 |
| 11. | GG 745:ti,ab,kw | 0 |
| 12. | GG745:ti,ab,kw | 0 |
| 13. | GG-745:ti,ab,kw | 0 |
| 14. | n (2, 5 bis (trifluoromethyl) phenyl) 3 oxo 4 aza 5alpha androst 1 ene 17beta carboxamide:ti,ab,kw | 0 |
| 15. | gi198745x:ti,ab,kw | 0 |
| 16. | gi198745:ti,ab,kw | 2 |
| 17. | gi 198745x:ti,ab,kw | 0 |
| 18. | gi 198745:ti,ab,kw | 0 |
| 19. | avolve:ti,ab,kw | 0 |
| 20. | duagen:ti,ab,kw | 0 |
| 21. | avodart:ti,ab,kw | 11 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 22. | advodart:ti,ab,kw | 0 |
| 23. | GlaxoSmithKline brand of dutasteride:ti,ab,kw | 0 |
| 24. | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 97 |
| 25. | tamsulosin:ti,ab,kw | 297 |
| 26. | tamsulosin hydrochloride:ti,ab,kw | 27 |
| 27. | amsulosin:ti,ab,kw | 1 |
| 28. | flomax:ti,ab,kw | 4 |
| 29. | harnal:ti,ab,kw | 3 |
| 30. | josir:ti,ab,kw | 0 |
| 31. | ly 253351:ti,ab,kw | 0 |
| 32. | ly 253352:ti,ab,kw | 0 |
| 33. | ly253351:ti,ab,kw | 0 |
| 34. | ly253352:ti,ab,kw | 0 |
| 35. | 5 ((2 (2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) 2 methylethyl) 2 methoxybenzenesulfonamide:ti,ab,kw | 0 |
| 36. | 5 (2 ((2 (2 ethoxyphenoxy) ethyl) amino) propyl) 2 methoxybenzenesulfonamide:ti,ab,kw | 1 |
| 37. | omic:ti,ab,kw | 1 |
| 38. | omix:ti,ab,kw | 0 |
| 39. | omnic:ti,ab,kw | 4 |
| 40. | pradif:ti,ab,kw | 0 |
| 41. | mecir:ti,ab,kw | 0 |
| 42. | ym 12617:ti,ab,kw | 1 |
| 43. | ym 12617 1:ti,ab,kw | 1 |
| 44. | ym 617:ti,ab,kw | 1 |
| 45. | ym12617:ti,ab,kw | 0 |
| 46. | ym12617 1:ti,ab,kw | 0 |
| 47. | ym617:ti,ab,kw | 4 |
| 48. | alna:ti,ab,kw | 6 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 49. | secotex:ti,ab,kw | 0 |
| 50. | urolosin:ti,ab,kw | 0 |
| 51. | Abbott laboratories brand of tamsulosin hydrochloride:ti,ab,kw | 0 |
| 52. | #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 | 310 |
| 53. | #24 AND #52 | 19 |
| 54. | #8 OR #53 | 19 |

Data wyszukiwania 07.03.2013r.

Tabela 198.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | 'duodart'/syn AND [embase]/lim | 44 |
| 2. | 'combodart'/syn AND [embase]/lim | 44 |
| 3. | 'dutasteride plus tamsulosin'/exp AND [embase]/lim | 35 |
| 4. | 'dutasteride'/syn AND plus AND 'tamsulosin'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND [embase]/lim | 5 |
| 5. | 'dutasteride'/syn AND plus AND 'tamsulosin'/syn AND [embase]/lim | 65 |
| 6. | 'jalyn'/syn AND [embase]/lim | 44 |
| 7. | 'tamsulosin'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND plus AND 'dutasteride'/syn AND [embase]/lim | 5 |
| 8. | 'tamsulosin'/syn AND plus AND 'dutasteride'/syn AND [embase]/lim | 65 |
| 9. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 66 |
| 10. | 'dutasteride'/exp AND [embase]/lim | 1442 |
| 11. | 'dutasteride'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 12. | '17beta n' AND '2,5 bis' AND trifluoromethyl AND 'phenyl carbamoyl 4 aza 5alpha androst 1 en 3 one' AND [embase]/lim | 0 |
| 13. | gg AND 745 AND [embase]/lim | 40 |
| 14. | 'gg745'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 15. | 'gg 745'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 16. | n AND 2, AND 5 AND bis AND trifluoromethyl AND phenyl AND 3 AND oxo AND 4 AND aza AND 5alpha AND androst AND 1 AND ene AND 17beta AND 'carboxamide'/syn AND [embase]/lim | 5 |
| 17. | 'gi198745x'/syn AND [embase]/lim | 1499 |

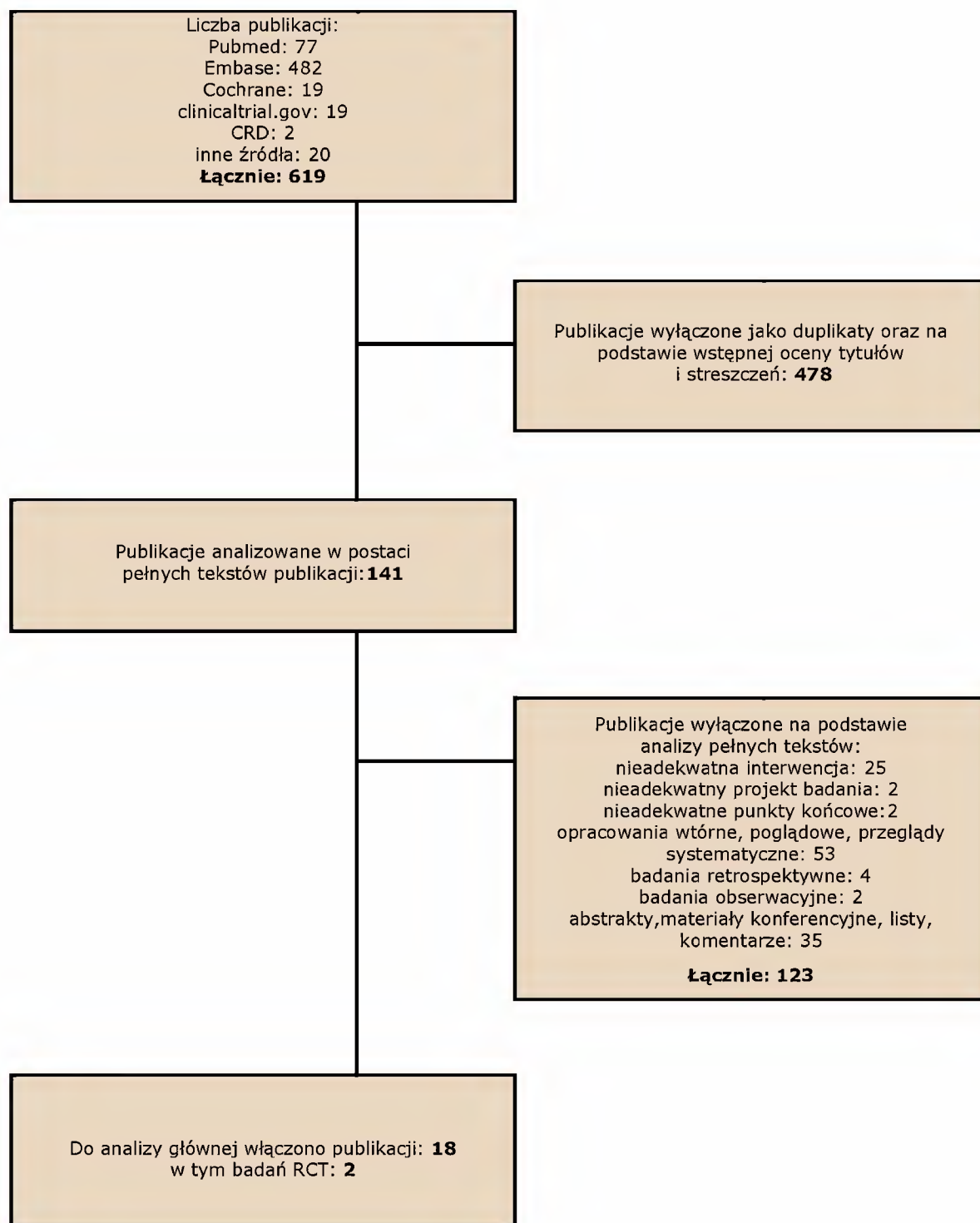
| | | |
|-----|---|------|
| 18. | 'gi198745'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 19. | gi AND 198745x AND [embase]/lim | 1 |
| 20. | gi AND 198745 AND [embase]/lim | 16 |
| 21. | 'avolve'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 22. | 'duagen'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 23. | 'avodart'/syn AND [embase]/lim | 1499 |
| 24. | 'advodart'/syn AND [embase]/lim | 1426 |
| 25. | glaxosmithkline AND brand AND of AND 'dutasteride'/syn AND [embase]/lim | 0 |
| 26. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 | 1528 |
| 26. | 'tamsulosin'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 27. | 'tamsulosin'/exp AND [embase]/lim | 3476 |
| 28. | 'tamsulosin'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND [embase]/lim | 345 |
| 29. | 'amsulosin'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 30. | 'flomax'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 31. | 'harnal'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 32. | 'josir'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 33. | ly AND 253351 AND [embase]/lim | 5 |
| 34. | ly AND 253352 AND [embase]/lim | 4 |
| 35. | 'ly253351'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 36. | 'ly253352'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 37. | 5 AND ethoxyphenoxy AND ethyl AND amino AND methylethyl AND 2 AND methoxybenzenesulfonamide AND [embase]/lim | 2 |
| 38. | 5 AND ethoxyphenoxy AND ethyl AND amino AND 'propyl'/syn AND 2 AND methoxybenzenesulfonamide AND [embase]/lim | 12 |
| 39. | 'omic'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 40. | 'omix'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 41. | 'omnic'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 42. | 'pradif'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 43. | 'mecir'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 44. | ym AND 12617 AND [embase]/lim | 68 |

| | | |
|-----|--|------|
| 45. | ym AND 12617 AND 1 AND [embase]/lim | 68 |
| 46. | ym AND 617 AND [embase]/lim | 71 |
| 47. | 'ym12617'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 48. | 'ym12617'/syn AND 1 AND [embase]/lim | 3967 |
| 49. | 'ym617'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 50. | 'alna'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 51. | 'secotex'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 52. | 'urolosin'/syn AND [embase]/lim | 3998 |
| 53. | abbott AND 'laboratories'/syn AND brand AND of AND 'tamsulosin'/syn AND 'hydrochloride'/syn AND [embase]/lim | 0 |
| 54. | # 26 OR # 27 OR # 28 OR # 29 OR # 30 OR # 31 OR # 32 OR # 33 OR # 34 OR # 35 OR # 36 OR # 37 OR # 38 OR # 39 OR # 40 OR # 41 OR # 42 OR # 43 OR # 44 OR # 45 OR # 46 OR # 47 OR # 48 OR # 49 OR # 50 OR # 51 OR # 52 OR # 53 | 4004 |
| 55. | # 26 AND # 54 | 481 |
| 56. | # 9 OR # 55 | 482 |

Data wyszukiwania 07.03.2013r.

16.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



16.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 199.
Opis arkusza skali *Jadad*

| Pytanie | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | +1/0 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | +1/0 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | -1/0 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | +1/0 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | +1/0 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | -1/0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ? | +1/0 |
| MAX | 5 |

16.4.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 200.
Ocena wiarygodności badania *Mohanty 2006*

| Pytanie | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | 1 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | 0 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | 0 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | 0 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | 0 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | 0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ? | 1 |
| MAX | 2 |

Tabela 201.
Ocena wiarygodności badania *CombAT*

| Pytanie | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)? | 1 |
| Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)? | 1 |
| Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa? | 0 |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | 1 |
| Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo? | 0 |
| Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa? | 0 |
| Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ? | 1 |
| MAX | 4 |

16.5. Kwestionariusz nasilenia objawów urologicznych w skali IPSS

Tabela 202.

Punktowa skala objawów opracowana przez *International Prostate Symptom Score (IPSS)*, stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości

| Międzynarodowa skala punktowa objawów towarzyszących chorobom prostaty (I-PSS) | | | | | | |
|---|-------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | nigdy | mniej niż 1 raz na 5 razy | mniej niż połowę razy | około połowę razy | ponad połowę razy | prawie zawsze |
| 1. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał pan uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał pan oddawać mocz ponownie w czasie krótszym niż dwie godziny po jego poprzednim oddaniu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca zaobserwował pan przerywany strumień moczu ("zacinanie się")? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca miał pan uczucie nagłej konieczności oddania moczu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca obserwował pan słaby strumień moczu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca musiał pan wysilać się (przeć), aby rozpocząć oddawanie moczu? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | wcale | 1 raz | 2 razy | 3 razy | 4 razy | 5 razy lub więcej |
| 7. Podczas ostatniego miesiąca ile razy w ciągu nocy (średnio) musiał pan wstawać, aby oddać mocz? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Przyjmuje się następującą interpretację wyników:

- 0-7 punktów mają pacjenci z objawami łagodnego powiększenia gruczołu krokowego;
- 8-19 punktów oznacza umiarkowane objawy ;
- 20-35 oznacza objawy o znacznym nasileniu.

16.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

| | | | | | |
|--|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|
| Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:..... | | | | | |
| Populacja | | | Interwencja | | Punkty końcowe |
| <u>Kryteria włączenia:</u> <u>Kryteria wykluczenia:</u> | | | | | |
| Parametry (wyjściowo) | grupa interwencyjna | grupa kontrolna | grupa interwencyjna | grupa kontrolna | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|----------------|--|
| | |
| | |
| | |

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

| Badanie | Okres obserwacji | Oceniana interwencja | | | Komparator | | | Istotność statystyczna różnicy (p) |
|---------|------------------|----------------------|---|---|------------|---|---|------------------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

17. PIŚMIENNICTWO

17.1. Analiza problemu decyzyjnego

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Agenzia Italiana del Farmac (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/>
3. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) 2010 (http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_GuidelineManagementof%28BPH%29.pdf)
4. AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych): <http://www.aotm.gov.pl/>
5. Australijski PBS: <http://www.medicareaustralia.gov.au/>
6. Barkin J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy, safety, and patient acceptability, Patient Preference and Adherence 2011;5:483–490
7. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska): <http://www.bil.aptek.pl/>
8. 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
9. Boniecki R. Ocena dolegliwości związanych z łagodnym rozrostem prostaty, Geriatria 2011;5:257-266
10. Borkowski A. et al. Rola farmakoterapii skojarzonej w leczeniu BPH i męskich LUTS. Przegląd Urologiczny 2011,12/3 (67)
11. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/index.php/en/home>
12. Centrum Informacji o leku (<http://www.leki-informacje.pl/2010,1,rejestracje,czerwiec.html>)
13. Charakterystyka produktu leczniczego Antiprost.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Apo-Doxan
15. Charakterystyka produktu leczniczego Avodart.
16. Charakterystyka produktu leczniczego Dalfaz
17. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Duodart® (ze str. URPL, na dzień 26.03.2013r.)
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Duodart®
19. Charakterystyka produktu leczniczego Finasteryd TEVA
20. Charakterystyka produktu leczniczego Kornam
21. Charakterystyka produktu leczniczego Proximic.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Urimax-F
23. Charakterystyka produktu Tanyz ERAZ

24. Cornu J-N. et al. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines; *Eur Urol* 2010 (58):450-456
25. Dadej R. et al. Farmakoterapia łagodnego rozrostu stercza – leki oryginalne a odtwórcze, *Geriatrics* 2008; 2: 349-357.
26. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/>
27. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 1999;36(1):1-13.
28. Djavan B. et al. Combined medical treatment using dutasteride and tamsulosin for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia, *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(15):2535-2547
29. Duodart_PI_008_Approved_Australia (pdf) (http://www.drivetimeaudio.com.au/test/resources/DriveTimeMedical/Edition104/Duodart_PI.pdf)
30. Dutkiewicz S. Aktualne zasady postępowania i leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przewodnik Lekarza* 2008; 4: 62-70.
31. Dutkiewicz S. Zastosowanie alfuzosyny w leczeniu objawów chorobowych z dolnego odcinka dróg moczowych, *Przegląd Urologiczny* 2012, 13/4 (74)
32. Dybowski B. Diagnostyka łagodnego rozrostu stercza, *Przegląd Urologiczny* 2010 11(3):61
33. Final Public Summary Document November 2009 PBAC Meeting (pdf) (<http://www.health.gov.au>)
34. Guidelines on the management of Male Lower urinary tract symptoms (LUTS) incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2012
35. HAS (Haute Autorite de Sante): <http://www.has-sante.fr>
36. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, rekomendacja dla preparatu Combodart® (pdf) (<http://www.has-sante.fr>)
37. Homma Y. et al. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia, *International Journal of Urology* (2011) 18, 741-756
38. http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2010/2010_us_pressrelease_10035.htm
39. http://www.apo-zdrowie.pl/Problemy_zdrowotne/Lagodny_rozrost_gruczolu_krokowego/Default.aspx (na dzień 16.01.2013 r.)
40. <http://www.canprescserv.com/discount-drugs.asp?product=DUODART>
41. Indeks leków Medycyny Praktycznej (<http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4441>).
42. IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care): <http://www.iqwig.de/index.2.en.html>
43. 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
44. Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting, *Can J Urol* 2012, 19 (Suppl 1): 10-17
45. Komunikat DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii,

- narastająco od początku roku do listopada 2012 r. opublikowane 27.02.2013 r., (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5331> (ostatni dostęp 07.01.2013 r.).
46. 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*.
 47. Kwias Zbigniew. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu stercza. *Przewodnik lekarza* 2005; 2: 15-23.
 48. Małkiewicz B, Zdrojowy R. Tamsulozyna – skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, *Przegl Urol* 2007/8/4(44)
 49. 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.*
 50. McVary, K. T.; Roehrborn, C. G.; Avins, A. L.; Barry, M. J.; Bruskewitz, R. C.; Donnell, R. F.; Foster, J.; Gonzalez, C. M.; Kaplan, S. A.; Penson, D. F.; Ulchaker, J. C.; Wei, J. T. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Urol.* 2011, 185, 1793-1803.
 51. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/>
 52. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/>
 53. Misterek B., Wolski Z. Finasteryd i duodart w leczeniu przeszkody podstępcherzowej u chorych z łagodnym rozrostem stercza, *Przegląd Urologiczny* 2011/12/1 (65)
 54. Mrozek Roman (opracowanie redakcyjne: prof. Andrzej Borówka). Zasady postępowania diagnostycznego, leczniczego i obserwacyjnego u chorych z objawami ze strony dolnych dróg moczowych sugerującymi łagodną przeszkodę podstępcherzową (opracowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Wersja polskojęzyczna opracowana wspólnie z redakcją "Medycyny Praktycznej" na podstawie tekstu opublikowanego w *Eur Urol* 2004; 46: 547-554). *Przegląd Urologiczny* 2006/7/2 (36)
 55. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
 56. Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia, *Can Urol Assoc J* 2010;4(5):310-316
 57. Novara G, Galfano A, Gardi M et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy *Eur Urol Sup* 2006; 5: 418 – 429
 58. NOVEMBER 2010 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations (pdf) (<http://www.health.gov.au>)
 59. Nowozelandzki PHARMAC: <http://www.pharmac.govt.nz/>
 60. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/>
 61. Orsted, D. D.; Bojesen, S. E. The Link Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2013, 10, 49-54
 62. Paweł Porzycki, Jacek Tereszkiwicz. Optymalizacja leczenia farmakologicznego łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Biuletyn* 2005; 2 – Pismo Okręgowej Izby Lekarskiej.

Wydawca: Okręgowa Izba Lekarska w Rzeszowie
(<http://www.gazetalekarska.pl/xml/oil/oil64/gazeta/numery/n2005/n200502/n20050210>).

63. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
64. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
66. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
67. SMC, dutasteride 0.5mg plus tamsulosin 0.4mg capsule (Combodart®), rekomendacja dla preparatu Combodart® (pdf) (<http://www.scottishmedicines.org.uk/>)
68. Sosnowski M. "Postępy w diagnostyce i terapii w urologii – farmakologiczne leczenie łagodnego rozrostu stercza. Przew Lek 2010; 2: 58-62
69. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2011 z dnia 17 stycznia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Duodart® (dutasteridum + tamsulosini hydrochloridum) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego.
70. Szopiński T. Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza, Postępy Nauk Medycznych 4/2012, s. 362-370 (<http://www.czytelniamedyczna.pl/3999,leczenie-farmakologiczne-lagodnego-rozrostu-stercza-bph.html>)
71. Tykarski 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.
72. ██████████ "Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Duodart® w leczeniu objawowym łagodnego przerostu gruczołu krokowego" Instytut Arcana marzec 2013
73. Wolski Z. Wpływ częstomoczu nocnego na sen i jakość życia polskich mężczyzn. Urologia Polska 2007/60/1
74. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r.

17.2. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)

3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)

17.3. Publikacje włączone do analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej dutasteredu podawanego w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w porównaniu z finasterydem podawanym również w połączeniu z tamsulozyną (*fixed combination*) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

1. 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

Analiza efektywności klinicznej dutasteredu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną w porównaniu z samą tamsulozyną oraz samym dutasteridem w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

1. 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
2. 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
3. Black, L.; Grove, A.; Morrill, B. The Psychometric Validation of a US English Satisfaction Measure for Patients With Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms. Health Qual. Life Outcomes 2009, 7.
4. 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
5. 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.
6. Haillot, O.; Fraga, A.; MacĹukiewicz, 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Protokół badania ARI40005 (GSK/Clinical Trial Register)
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. Roehrborn, C. G.; Andriole, G. L.; Wilson, T. H.; Castro, R.; Rittmaster, R. S. Effect of Dutasteride on Prostate Biopsy Rates and the Diagnosis of Prostate Cancer in Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Enlarged Prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin Trial. *Eur. Urol.* 2011, 59, 244-249.
 14. 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.
 15. 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.

16. 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.
17. 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

17.4. Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
3. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
4. Double Check MD, [http://www.doublecheckmd.com./](http://www.doublecheckmd.com/)
5. RX List – The Internet Drug Index (www.rxlist.com)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Duodart®
7. Barkin J, Guimarães 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
8. Protokół badania ARI40002 (GSK/Clinical Trial Register)
9. Protokół badania ARI40001 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
10. Protokół badania AVO-001/2003 (GSK/Clinical Trial Register)
11. Protokół badania AVO106740 (GSK/Clinical Trial Register)
12. Protokół badania ARIA3001 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
13. Protokół badania ARIB3002 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
14. Protokół badania ARIB3003 faza open label(GSK/Clinical Trial Register)
15. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46(4): 488-94; discussion 495.
16. Schulman C, Pommerville P., Hofner K. Long-term therapy with the dual 5α-reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *BJU Int* 2005,97: 73 – 80.
17. Roehrborn C.G., Lukkarinen O., Mark S., Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5α-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies, *BJU Int* 2005,96: 572 – 577
18. Andriole G.L., Bostwick D. G., Brawley O. W. I wsp. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13): 1192-1202

19. Protokół badania ARI40006 (GSK/Clinical Trial Register)
20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
21. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
22. Hong SK, Min GE, Ha SB, Doo SH, Kang MY, Park HJ, Yoon CY, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Effect of the dual 5 α -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2010;105(7): 970-4
23. Joo KJ, Sung WS, Park SH, Yang WJ, Kim TH. Comparison of α -blocker monotherapy and α -blocker plus 5 α -reductase inhibitor combination therapy based on prostate volume for treatment of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of International Medical Research* 2012; 40: 899-908
24. Lee JY, Kang DH, Park SY, Lee SW, Kim YT, Choi HY, Moon HS. Effect of Discontinuation of Tamsulosin in Korean men with benign prostatic hyperplasia taking tamsulosin and dutasteride: an open-label, prospective, randomized pilot study. *Lower Urinary Tract Symptoms* 2012; 4: 35-40
25. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie LA, Eure G, Nandy I, Black L, Rittmaster RS. Dutasteride in localized prostate cancer management: the REEDEM randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012; 379: 1103-1111
26. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012 Nov;66(11):1052-5.
27. Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M; Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001 Oct;166(4):1358-63.
28. Protokół badania REDEEM (www.clinicaltrials.gov)

17.5. Publikacje włączone do dyskusji i ograniczeń

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Guidelines on the management of Male Lower urinary tract symptoms (LUTS) incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2012
3. Nickel J. CUA Guideline 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia, *Can Urol Assoc J* 2010;4(5):310-316
4. Novara G, Galfano A, Gardi M et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy *Eur Urol Sup* 2006; 5: 418 – 429

5. Cai G, Thiessen JJ, Baidoo CA, Fossler MJ. Operating characteristics of a partial-block randomized crossover bioequivalence study for dutasteride, a drug with a long half-life: investigation through simulation and comparison with final result. *J Clin Pharmacol* 2010 Feb 16.
6. Protokół badania ARI109882 (GSK/Clinical Trial Register)
7. 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*.
8. 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 Related Outcome Meas.* 2011, 2011 Jul;2, 71-79.
9. Keating, G. M. Dutasteride/Tamsulosin: In Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs Aging* 2012, 29, 405-419.
10. Greco, K. A.; McVary, K. T. The Role of Combination Medical Therapy in Benign Prostatic Hyperplasia. *Int. J. Impotence Res.* 2008, 20, S33-S43.
11. 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.
12. Keam, S. J.; Scott, L. J. Dutasteride: A Review of Its Use in the Management of Prostate Disorders. *Drugs* 2008, 68, 463-485.
13. 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
14. Hong, S. K.; Min, G. E.; Ha, S. B.; Doo, S. H.; Kang, M. Y.; Park, H. J.; Yoon, C. Y.; Jeong, S. J.; Byun, S. S.; Lee, S. E. Effect of the Dual 5(Alpha)-Reductase Inhibitor, Dutasteride, on Serum Testosterone and Body Mass Index in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *BJU Int.* 2010, 105, 970-974.-
15. 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.
16. 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.
17. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen 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
18. Protokół badania ARI40002 (GSK/Clinical Trial Register)
19. Gacci M., Eardley I. et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia, *Europ. Urol.* 2011 (60):809-825
20. 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

21. Wilt T., MacDonald R. et al. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention, The Cochrane Collaboration; The Cochrane Library 2009, Issue 4
22. Wilt T., MacDonald R. et al. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an update Cochrane systematic review, BJU International 2010, 106:1444-1451
23. McVary, K. T.; Roehrborn, C. G.; Avins, A. L.; Barry, M. J.; Bruskewitz, R. C.; Donnell, R. F.; Foster, J.; Gonzalez, C. M.; Kaplan, S. A.; Penson, D. F.; Ulchaker, J. C.; Wei, J. T. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. J. Urol. 2011, 185, 1793-1803.
24. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol. 1999;36(1):1-13.
25. Małkiewicz B, Zdrojowy R. Tamsulozyna – skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych, Przegl Urol 2007/8/4(44)
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
27. 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.
28. 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.
29. 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]

17.6. Publikacje wyłączone z analizy głównej

Badania wtórne, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne

1. Andriole, G. L.; Kirby, R. Safety and Tolerability of the Dual 5(Alpha)-Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Eur. Urol. 2003, 44, 82-88.
2. Azzouni, F.; Mohler, J. Role of 5(Alpha)-Reductase Inhibitors in Benign Prostatic Diseases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012, 15, 222-230.
3. Barkin, J. Review of Dutasteride/Tamsulosin Fixed-Dose Combination for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: Efficacy, Safety, and Patient Acceptability. Patient Preference Adherence 2011, 5, 483-490.
4. Chughtai, B.; Elterman, D. S.; Lee, R.; Te, A. E.; Kaplan, S. A. Experience With the Combination of Dutasteride and Tamsulosin in the Long-Term Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Ther Adv Urol. 2012, 2012 Oct;4, 267-272.

5. Chughtai, B.; Lee, R.; Te, A. E.; Kaplan, S. Combination Therapy in the Management of LUTS - Is This the Future? *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* 2012, 9, e15-e19.
6. Clarke JC, Yoost TR, Clarke J. Combination 5-(alpha)-reductase inhibitors and (alpha)-blockers for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia *Curr Prostate Rep* 2007; 5(4):178-81
7. Cohen, S. A.; Parsons, J. K. Combination Pharmacological Therapies for the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs Aging* 2012, 29, 275-284.
8. Current Evidence Supports the Use of Combination Therapy in the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs Ther. Perspect.* 2012, 28, 5-8.
9. deMaagd, G. A.; Davenport, T. C. Management of Urinary Incontinence. *P T* 2012, 37, 345-361.
10. Djavan B, Margreiter M, Dianat SS. An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2011;21(1):5-12
11. 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.
12. 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.
13. Djavan, B.; Handl, M. J.; Dianat, S. Combined Medical Treatment Using Dutasteride and Tamsulosin for Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010, 11, 2535-2547.
14. Dolder, C. R. Dutasteride: A Dual 5-(Alpha) Reductase Inhibitor for the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Ann. Pharmacother.* 2006, 40, 658-665.
15. Dorsam, J.; Altwein, J. 5(Alpha)-Reductase Inhibitor Treatment of Prostatic Diseases: Background and Practical Implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009, 12, 130-136
16. Elterman, D. S.; Chughtai, B.; Kaplan, S. A.; Barkin, J. Combination Treatment With Tamsulosin and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia. *Aging Health* 2012, 8, 555-565.
17. Emberton M, Cornel EB, Bassi Pf, Fourcade RO, Gomez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008;62(7):1076-86
18. Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. *BJU Int* 2011; 107(6):876-80
19. Gacci, M.; Eardley, I.; Giuliano, F.; Hatzichristou, D.; Kaplan, S. A.; Maggi, M.; McVary, K. T.; Mirone, V.; Porst, H.; Roehrborn, C. G. Critical Analysis of the Relationship Between Sexual Dysfunctions and Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol.* 2011, 60, 809-825.
20. Gravas, S.; De La Rosette, J. J. Investigational Therapies Targeted to the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2013, 22, 357-368.
21. Greco, K. A.; McVary, K. T. The Role of Combination Medical Therapy in Benign Prostatic Hyperplasia. *Int. J. Impotence Res.* 2008, 20, S33-S43.

22. Hashim, H.; Abrams, P. Emerging Drugs for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2010, 15, 159-174.
23. 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.
24. Homma, Y.; Gotoh, M.; Yokoyama, O.; Masumori, N.; Kawachi, A.; Yamanishi, T.; Ishizuka, O.; Seki, N.; Kamoto, T.; Nagai, A.; Ozono, S. Outline of JUA Clinical Guidelines for Benign Prostatic Hyperplasia. *Int. J. Urol.* 2011, 18, 741-756.
25. Husband, A.; Todd, A. BPH Management. *Clin. Pharm.* 2012, 4, 47-50.
26. Ismail, M.; Hashim, H. Dutasteride/Tamsulosin Fixed-Dose Combination for the Treatment of Benign Prostatic Enlargement. *Drugs Today* 2012, 48, 17-24.
27. Issa, M. M.; Regan, T. S. Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia - Present and Future Impact. *Am. J. Managed Care* 2007, 13, S4-S9.
28. Juliao, A. A.; Plata, M.; Kazzazi, A.; Bostanci, Y.; Djavan, B. American Urological Association and European Association of Urology Guidelines in the Management of Benign Prostatic Hypertrophy: Revisited. *Curr. Opin. Urol.* 2012, 22, 34-39.
29. Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting. *Can J Urol.* 2012 Oct;19(5 Suppl 1):10-7.
30. Keam, S. J.; Scott, L. J. Dutasteride: A Review of Its Use in the Management of Prostate Disorders. *Drugs* 2008, 68, 463-485.
31. Keating, G. M. Dutasteride/Tamsulosin: In Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs Aging* 2012, 29, 405-419.
32. Knezevich, E. L.; Knezevich, J. T.; Spangler, M. L. Benign prostatic hyperplasia and the medication management of associated lower urinary tract symptoms. *U.S. Pharmacist* 36[6]. 2011.
33. Logan, Y. T.; Belgeri, M. T. Monotherapy Versus Combination Drug Therapy for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2005, 3, 103-114.
34. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The Long-Term Outcome of Medical Therapy for BPH. *Eur Urol* 2007;51(6):1522-33
35. McVary, K. T. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia, *Clinical Therapeutics* 2007, 23 (3) 387-398
36. McVary, K. T.; Roehrborn, C. G.; Avins, A. L.; Barry, M. J.; Bruskewitz, R. C.; Donnell, R. F.; Foster, J.; Gonzalez, C. M.; Kaplan, S. A.; Penson, D. F.; Ulchaker, J. C.; Wei, J. T. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Urol.* 2011, 185, 1793-1803.
37. Miller, J.; Tarter, T. H. Combination Therapy With Dutasteride and Tamsulosin for the Treatment of Symptomatic Enlarged Prostate. *Clin Interv Aging.* 2009, 2009;4, 251-258.
38. Mirone V. How Do New Data from Clinical Trials Allow Us to Optimise the Assessment and Treatment of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia? *Eur Urol Suppl* 2007;6(6):467-73
39. Naslund, M. J.; Miner, M. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of 5(Alpha)-Reductase Inhibitors for the Enlarged Prostate. *Clin. Ther.* 2007, 29, 17-25.

40. Nickel JC. Comparison of Clinical Trials With Finasteride and Dutasteride. *Rev Urol.* 2004; 6(Suppl 9): S31–S39.
41. Orsted, D. D.; Bojesen, S. E. The Link Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2013, 10, 49-54
42. Pinto F, Racippi M, Sacco E, Totaro A, Brescia A, Volpe A, et al.. Progression, risk factors and subsequent medical management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Ital Urol Androl* 2009;81(1):1-8
43. Pohlman, G. D.; Pohlman, E. A.; David Crawford, E. Dutasteride: A Review of Its Use in the Management of Prostate Disorders. *Clin. Med. Insights. Ther.* 2011, 3, 171-177.
44. Rick, F. G.; Saadat, S. H.; Szalontay, L.; Block, N. L.; Kazzazi, A.; Djavan, B.; Schally, A. V. Hormonal Manipulation of Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr. Opin. Urol.* 2013, 23, 17-24.
45. Sahabudeen, W. H. BAUS Medical Student Essay Competition: Medical Management of Symptomatic Benign Prostatic Enlargement. *Br. J. Med. Surg. Urol.* 2012, 5, 297-301
46. Skillinge D, Langan R, Krafczyk M, McGarey M. Benign prostate hyperplasia: A clinical review. *Osteopath Fam Phys* 2011;3(5):182-6
47. Spatafora, S.; Casarico, A.; Fandella, A.; Galetti, C.; Hurle, R.; Mazzini, E.; Niro, C.; Perachino, M.; Sanseverino, R.; Pappagallo, G. L. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Uncomplicated Benign Prostatic Hyperplasia in Italy: Updated Summary From AURO.It. *Ther. Adv. Urol.* 2012, 4, 279-301.
48. Traish, A. M. 5(Alpha)-Reductases in Human Physiology: An Unfolding Story. *Endocr. Pract.* 2012, 18, 965-975.
49. Traish, A. M.; Hassani, J.; Guay, A. T.; Zitzmann, M.; Hansen, M. L. Adverse Side Effects of 5(Alpha)-Reductase Inhibitors Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. *J. Sex. Med.* 2011, 8, 872-884.
50. Wilson SA, Broders J Dutasteride/tamsulosin (jalyn) for benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician.* 2012 Jun 15;85(12):1194-1200
51. Wilt, T. J.; MacDonald, R.; Hagerty, K.; Schellhammer, P.; Tacklind, J.; Somerfield, M. R.; Kramer, B. S. 5-(Alpha)-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: An Updated Cochrane Systematic Review. *BJU Int.* 2010, 106, 1444-1451.
52. Yamaguchi, O. Latest Treatment for Lower Urinary Tract Dysfunction: Therapeutic Agents and Mechanism of Action. *Int. J. Urol.* 2013, 20, 28-39.
53. Yoo, T. K.; Cho, H. J. Benign Prostatic Hyperplasia: From Bench to Clinic. *Korean J. Urol.* 2012, 53, 139-148.

Nieadekwatna interwencja (nieadekwatna dawka, brak informacji o wielkości dawki, brak ocenianej interwencji, brak wyodrębnionych wyników dla ocenianej interwencji)

1. Andriole G.L., Bostwick D. G., Brawley O. W. I wsp. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13): 1192-1202
2. Chi, B. H.; Kim, S. C. Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results. *Korean J. Urol.* 2011, 52, 632-636

3. 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]
4. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46(4): 488-94; discussion 495.
5. 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.
6. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie LA, Eure G, Nandy I, Black L, Rittmaster RS. Dutasteride in localized prostate cancer management: the REEDM randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012; 379: 1103-1111
7. Hong, S. K.; Min, G. E.; Ha, S. B.; Doo, S. H.; Kang, M. Y.; Park, H. J.; Yoon, C. Y.; Jeong, S. J.; Byun, S. S.; Lee, S. E. Effect of the Dual 5(Alpha)-Reductase Inhibitor, Dutasteride, on Serum Testosterone and Body Mass Index in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *BJU Int.* 2010, 105, 970-974.-
8. 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.
9. 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
10. 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.
11. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012 Nov;66(11):1052-5.
12. 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.
13. Protokół badania ARI40001 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
14. Protokół badania ARI40006 (GSK/Clinical Trial Register)
15. Protokół badania ARIA3001 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
16. Protokół badania ARIA3002 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
17. Protokół badania ARIB3003 faza open label (GSK/Clinical Trial Register)
18. Protokół badania AVO-001/2003 (GSK/Clinical Trial Register)
19. Protokół badania AVO106740 (GSK/Clinical Trial Register)
20. Protokół badania REDEEM (www.clinicaltrials.gov)

21. Roehrborn C.G., Lukkarinen O., Mark S., Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies, *BJU Int* 2005,96: 572 – 577
22. Schulman C. Pommerville P., Hofner K. Long-term therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *BJU Int* 2005,97: 73 – 80.
23. Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M; Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001 Oct;166(4):1358-63.
24. Tsukamoto, T.; Endo, Y.; Narita, M. Efficacy and Safety of Dutasteride in Japanese Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *Int. J. Urol.* 2009, 16, 745-750.
25. Vestergaard, P.; Rejnmark, L.; Mosekilde, L. Risk of Fractures Associated With Treatment for Benign Prostate Hyperplasia in Men. *Osteoporosis Int.* 2011, 22, 731-737.

Nieadekwatny projekt badania

1. Barkin, J.; Guimaraes, M.; Jacobi, G.; Pushkar, D.; Taylor, S.; Van Vierssen Trip, O. B. Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy With the Dual 5(Alpha)-Reductase Inhibitor Dutasteride. *Eur. Urol.* 2003, 44, 461-466.
2. Protokół badania ARI40002 (GSK/Clinical Trial Register)

Nieadekwatne punkty końcowe

1. Cai, G.; Thiessen, J. J.; Baidoo, C. A.; Fossler, M. J. Operating Characteristics of a Partial-Block Randomized Crossover Bioequivalence Study for Dutasteride, a Drug With a Long Half-Life: Investigation Through Simulation and Comparison With Final Results. *J. Clin. Pharmacol.* 2010, 50, 1142-1150.
2. Protokół badania ARI109882 (GSK/Clinical Trial Register)

Badania retrospektywne

1. Cornu, J. N., Cussenot, O.; Haab, F., Lukacs, B. A Widespread Population Study of Actual Medical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia Across Europe and Beyond Official Clinical Guidelines. *Eur. Urol.* 2010, 58, 450-456.
2. Long, R., Connolly, S., Sweeney, P. Impact of Pharmacotherapy on the Incidence of Transurethral Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia and the Implications for Surgical Training. *Ir. Med. J.* 2010, 103, 1-3.
3. Naslund M, Eaddy MT, Hogue SL, Kruep EJ, Shah MB. Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. *Curr Med Res Opin.* 2009 Nov;25(11):2663-9.
4. Naslund M., Eaddy MT, Hogue SL, Kruep EJ, Shah MB, Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. *Curr Med Res Opin* 25(11):2663-9 (2009)

Badania obserwacyjne

1. Fourcade, R. O.; Theret, N.; Taieb, C. Profile and Management of Patients Treated for the First Time for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia in Four European Countries. *BJU Int.* 2008, 101, 1111-1118.
2. Lee, S. H.; Chung, B. H.; Kim, C. S.; Lee, H. M.; Kim, C. I.; Yoo, T. K.; Lee, K. S.; Park, K. S.; Byun, S. S.; Yoon, B. I.; Kim, S. W.; Lee, J. Y. Survey on Benign Prostatic Hyperplasia Distribution and Treatment Patterns for Men With Lower Urinary Tract Symptoms Visiting Urologists at General Hospitals in Korea: A Prospective, Noncontrolled, Observational Cohort Study. *Urology* 2012, 79, 1379-1384.

Abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze

1. Roehrborn, C. G.; Siami, P.; Wilson, T. H.; Castro, R. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use in the Combination of Avodart (Registered Trademark) and Tamsulosin (CombAT) Study. *J. Urol.* 2012, 187, e504-e505.
2. Auskalnis, S. A.; Milonas, M. D.; Jievaltas, J. M.; Trumbeckas, T. D.; Kincius, K. M.; Vaiciunas, V. K.; Matjosaitis, M. A. Prevention of Prostate Cancer With Dutasteride in Case of High Grade Intraepithelial Neoplasia: Intermediate Results. *Eur. Urol. Suppl.* 2010, 9, 297.
3. Chiang, C. Y.; Huang, Y. H.; Chung, H. J.; Lin, A. T. L.; Chen, K. K. Combination Medical Treatment for BPH Using Avodart and Different Alpha-Blockers-Is There Any Difference? *Int. J. Urol.* 2010, 17, A152.
4. Chung, B. H.; Roehrborn, C.; Siami, P.; Major-Walker, K.; Wilson, T.; Montorsi, F. Efficacy and Safety of Dutasteride, Tamsulosin and the Combination in Asian Men: 4-Year Results From the Randomised, Doubleblind, CombAT Trial. *Urology* 2009, 74, S74.
5. Cumanas, A.; Botoca, M.; Minciu, R.; Fahes, M.; Pojoga, O.; Daminescu, L.; Bucuras, V.; Miclea, F. The Role of Trial Without Catheter in the Initial Management of Acute Urinary Retention Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 2010, 76, S66.
6. Emberton, M. BPH: Combination Therapy-a Strategy for BPH-Related Progression. *Nat. Rev. Urol.* 2010, 7, 239-240.
7. Emberton, M.; Roehrborn, C. G.; Tubaro, A.; Wilson, T.; Castro, R. Incidence of Benign Prostatic Hyperplasia Clinical Progression Over Time in the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study. *Eur. Urol. Suppl.* 2012, 11, e747-e747a.
8. Emberton, M.; Roehrborn, C.; Garcia-Penit, J.; Borre, M.; Roeleveld, T. A.; Alimi, J. C.; Gagnier, P.; Wilson, T. H. The Effects of Dutasteride, Tamsulosin, and the Combination on Storage and Voiding Symptoms in Men With Moderate-to-Severe BPH: 4-Year Results From the Combat Study. *J. Men's Health* 2010, 7, 320-321
9. Fessler, B. Benign Prostate Hyperplasia: Dutasteride Plus Tamsulosin for Moderate to Severe BPH. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 2010, 150, 35-36.
10. Fessler, B. Benign Prostate Hyperplasia: Initial Combined Treatment of Patients With Increased Risk of Progression. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2011, 34.
11. Gomella, L. G.; Roehrborn, C. G.; Andriole, G. L.; Wilson, T. H.; Rittmaster, R. S.; Gagnier, R. P. Effect of Dutasteride on the Detection of Prostate Cancer in Men With Benign Prostatic Hyperplasia in the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study. *J. Urol.* 2010, 183, e768-e769.
12. Hailiot, O.; Budia, A.; Wilson, T.; Black, L. Dutasteride Plus Tamsulosin Provides Superior Improvements in Patient-Reported Quality of Life: 4-Year Results From the Combination of Avodart(Registered Trademark) and Tamsulosin (COMBAT) Study. *Value Health* 2009, 12, A290.

13. Hong, S. K.; Doo, S. H.; Park, H.; Lee, W. K.; Kim, D. S.; Jeong, S. J.; Yoon, C. Y.; Byun, S. S.; Lee, S. E. Effect of Dutasteride on Serum Testosterone and Body Mass Index in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol. Suppl.* 2010, 9, 314
14. Hong, S. K.; Min, G. E.; Ha, S. B.; Doo, S. H.; Kang, M. Y.; Park, H. J.; Yoon, C. Y.; Jeong, S. J.; Byun, S. S.; Lee, S. E. Effects of the Dual 5(Alpha)-Reductase Inhibitor, Dutasteride, on Serum Testosterone and Body Mass Index in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Urol.* 2010, 184, 1430.
15. Hong, S.; Oh, J.; Jeong, C.; Jeong, S.; Byun, S.; Lee, S. Impact of Dutasteride on Serum Testosterone and Body Mass Index in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 2010, 76, S74.
16. Kaplan, S. A. Re: 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. *J. Urol.* 2012, 187, 583-584.
17. Kaplan, S. A. Re: 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. *J Urol.* 2011, 2011 Apr;185, 1384-1385.
18. Kim, T. B.; Oh, J. K.; Kim, K. H.; Jung, H.; Yoon, S. J. Dutasteride, Who Is It More Effective for? Second to Fourth Digit Ratio, Its Relationship With the Prostate Volume Reduction by Dutasteride Treatment. *Eur. Urol. Suppl.* 2012, 11, e749-e749a
19. Leinmuller, R. Prostate Hyperplasia: Combination Therapy Brings Long-Term Benefits. *Dtsch. Arztebl.* 2008, 105, A1797
20. Madersbacher, S.; Roehrborn, C. G.; Barkin, J.; Tubaro, A.; Wilson, T.; Castro, R. Effect of Baseline Variables on Acute Urinary Retention and Surgery Related to Benign Prostatic Hyperplasia in Men From the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study. *Eur. Urol. Suppl.* 2012, 11, e748-e748a.
21. Montlleo Gonzalez, M.; Geiges, G.; Cicalese, V.; Morrill, B.; Black, L.; Castro, R.; Gagnier, P. Combination Therapy With Dutasteride Plus Tamsulosin Reduces Medical Resource Utilisation in Men With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Data From the Combat Study. *Eur. Urol. Suppl.* 2010, 9, 311.
22. Park, T.; Shamlivan, T. A. Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health* 2011, 14, A74.
23. Roehrborn, C. G.; Barkin, J.; Siami, P. F.; Morrill, B. B.; Wilson, T. H.; Gagnier, R. P. Clinical Outcomes by Baseline Prostate Volume in Men With Benign Prostatic Hyperplasia: 4 Year Results From the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Trial. *J. Urol.* 2010, 183, e690-e691.
24. Roehrborn, C. G.; Montorsi, F.; Brawley, O. W.; Wilson, T. H.; Rittmaster, R. S.; Castro, R. Comparison of Benign Prostatic Hyperplasia Outcomes in the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) and Reduction of Dutasteride in Cancer Events (REDUCE) Studies. *J. Urol.* 2011, 185, e790
25. Roehrborn, C. G.; Tubaro, A.; Montorsi, F.; Maffezzini, M.; Le Bret, T.; Chantada, V.; Barkin, J.; Castro, R.; Wilson, T. Corrigendum to: "The Influence of Baseline Parameters on Changes in IPSS With Dutasteride, Tamsulosin, and Combination Therapy: Two-Year Data From the Combination of Avodart(Registered Trademark) and Tamsulosin (CombAT) Study" [*Eur Urol Suppl* 2008;7:171 (Abstract No. 403)] (DOI:10.1016/S1569-9056(08)60399-1). *Eur. Urol.* 2009, 55, 1000-1001.
26. Roehrborn, C.; Barkin, J.; Morrill, B.; Black, L.; Gagnier, R. P. Long-Term Efficacy of Combination Therapy With the Dual 5(Alpha) Reductase Inhibitor Dutasteride and the (Alpha)-Blocker Tamsulosin in

- the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From the Randomized, Double blind, CombAT Trial. *Urology* 2009, 74, S33-S34.
27. Roehrborn, C.; Damiao, R.; Morrill, B.; Castro, R. Symptom, Flow Rate and Quality of Life Improvements by Prostate Volume in the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study of Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol. Suppl.* 2011, 10, 121.
28. Siami, P.; Damiao, R.; Montorsi, F.; Wilson, T. H.; Major-Walker, K.; Gagnier, R. P. Combination Therapy With Dutasteride and Tamsulosin Provided Greater Improvements Than Either Monotherapy Regardless of Prior Benign Prostatic Hyperplasia or Lower Urinary Tract Treatment Status. *J. Urol.* 2010, 183, e692.
29. Tartari, F.; Drrasa, K.; Vyshka, G.; Xhixha, A.; Tartari, S. Tamsulosin Combined With Dutasteride Showed Better Efficacy Versus Its Use in Monotherapy in Men With Benign Prostatic Hyperplasia: A Two-Year Follow Up of 283 Patients. *Eur. Urol. Suppl.* 2011, 10, 581.
30. Tubaro, A.; Extramiana, J.; Holzer, W.; Alimi, J. C.; Wilson, T.; Black, L.; Mosolits, S.; Castro, R. Dutasteride Plus Tamsulosin Provides Superior and Clinically Relevant Improvements in Symptoms and QoL: 2-Year Results From the Combination of Avodart(Registered Trademark) and Tamsulosin (CombAT) Study. *Eur. Urol. Suppl.* 2009, 8, 237.
31. Tubaro, A.; Roehrborn, C. G.; Barkin, J.; Montorsi, F.; Wilson, T. H.; Morill, B.; Gagnier, R. P. Clinical Outcomes After Combination Therapy With Dutasteride and Tamsulosin in Men Withbenign Prostatic Hyperplasia (BPH) by Baseline Characteristics: 4 Year Results From the Randomized, Double-Blind, Combat Trial. *Eur. Urol. Suppl.* 2010, 9, 310-311
32. Wada, N.; Matsumoto, S.; Kita, M.; Hashidume, K.; Kakizaki, H. Efficacy of Dutasteride for Relieving Bladder Outlet Obstruction: A Prospective Pressure-Flow Study. *J. Urol.* 2012, 187, e508.
33. Wada, N.; Matsumoto, S.; Kita, M.; Hashizume, K.; Kakizaki, H. Improvement of Overactive Bladder With Dutasteride in Patients With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction: Analysis of Bladder Vascular Resistance Using Colordoppler Ultrasonography. *Neurourol. Urodyn.* 2012, 31, 754-755.
34. Walsh, P. C. Re: Effect of Dutasteride on Prostate Biopsy Rates and the Diagnosis of Prostate Cancer in Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Enlarged Prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin Trial. *J Urol.* 2011, 2011 Apr;185, 1276-1277.
35. Woo, 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, 1431.

18. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Szacunkowa prognoza liczby chorych z BPH mających objawy kliniczne (IPSS>7) w kolejnych latach (chorobowość)[72] | 25 |
| Tabela 2. Szacunkowa prognoza liczby nowych pacjentów z BPH w kolejnych latach (zapadalność)[72] | 25 |
| Tabela 3. Klasyfikacja objawów LUTS u mężczyzn [10] | 29 |
| Tabela 4. Stopień nasilenia objawów LUTS wg skali IPSS [37] | 30 |
| Tabela 5. Rekomendacje EAU dotyczące sposobu postępowaniu w przypadku mężczyzn z objawami LUTS [34] | 33 |
| Tabela 6. Rekomendacje AUA dotyczące sposobu postępowaniu w przypadku mężczyzn z objawami LUTS [3, 50] | 35 |
| Tabela 7. Rekomendacje dotyczące farmakoterapii stosowanej u pacjentów z objawami LUTS w przebiegu BPH | 38 |
| Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Duodart® [18] | 43 |
| Tabela 9. Status refundacyjny preparatu Duodart®/Combodart® na podstawie danych od Zleceniodawcy, w krajach, w których preparat jest dostępny na rynku | 44 |
| Tabela 10. Średni procentowy udział (w liczbie sprzedanych DDD) poszczególnych preparatów w leczeniu BPH (dane IMS za okres styczeń-wrzesień 2012 r. oraz dane NFZ za okres styczeń-listopad 2012r.[45]) | 47 |
| Tabela 11. Procentowy udział poszczególnych schematów terapii skojarzonej (w liczbie pacjentów) | 48 |
| Tabela 12. Refundowane technologie opcjonalne wraz z poziomem refundacji we wskazaniu przerost gruczołu krokowego [74] | 50 |
| Tabela 13. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Mohanty 2006) | 76 |
| Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Mohanty 2006) | 77 |
| Tabela 15. Charakterystyka interwencji (Mohanty 2006) | 78 |
| Tabela 16. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Mohanty 2006) | 79 |
| Tabela 17. Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiło ostre zatrzymanie moczu w trakcie 24 tyg. leczenia DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006) | 80 |
| Tabela 18. Średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN /TAM (Mohanty 2006) | 80 |
| Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia poprawy objawów związanych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po 24 tyg. leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006) | 81 |
| Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans dla zaburzeń seksualnych ocenianych wg kwestionariusza MSHQ po 24 tyg. leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006) | 82 |
| Tabela 21. Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006) | 83 |
| Tabela 22. Średnie końcowe stężenie swoistego antygeny sterczowego (PSA) po 24 tygodniach leczenia; DUT/TAM vs FIN/TAM (Mohanty 2006) | 84 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 23. Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 24 tygodniach terapii, DUT/TAM vs FIN/TAM (<i>Mohanty 2006</i>) | 84 |
| Tabela 24. Średnie zmiany ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz pulsu względem wartości wyjściowych po 24 tyg. terapii; DUT/TAM vs FIN/TAM (<i>Mohanty 2006</i>) | 85 |
| Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem; DUT/TAM vs FIN/TAM (<i>Mohanty 2006</i>) | 86 |
| Tabela 26. Charakterystyka badania klinicznego (<i>CombAT</i>) włączonego do analizy | 87 |
| Tabela 27. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (<i>CombAT</i>) .. | 89 |
| Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (<i>CombAT</i>) | 90 |
| Tabela 29. Charakterystyka interwencji (<i>CombAT</i>)..... | 91 |
| Tabela 30. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>CombAT</i>) | 92 |
| Tabela 31. Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu po 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 93 |
| Tabela 32. Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości występowania epizodów ostrego zatrzymania moczu (<i>CombAT</i>) | 93 |
| Tabela 33. Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH w okresie 4 lat leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 94 |
| Tabela 34. Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych z powodu BPH (<i>CombAT</i>)..... | 94 |
| Tabela 35. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiło pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 95 |
| Tabela 36. Zestawienie parametrów EBM dotyczących wystąpienia pierwszego AUR lub zabiegu chirurgicznego związanego z BPH (<i>CombAT</i>)..... | 95 |
| Tabela 37. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła pierwsza kliniczna progresja BPH ogółem w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) .. | 96 |
| Tabela 38. Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia pierwszej klinicznej progresji BPH (<i>CombAT</i>)..... | 96 |
| Tabela 39. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost IPSS o ≥ 4 pkt w trakcie dwóch następujących po sobie wizyt lub wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy, niewydolności nerek w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) .. | 97 |
| Tabela 40. Parametry EBM dotyczących wystąpienia zwiększenia liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 punkty podczas 2 następujących po sobie wizyt oraz epizodów AUR związanych z BPH (<i>CombAT</i>) | 98 |
| Tabela 41. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 99 |
| Tabela 42. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: $\geq 25\%$ po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 100 |
| Tabela 43. Parametry EBM dotyczące redukcji objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$ (<i>CombAT</i>)..... | 100 |
| Tabela 44. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii w fazie napełniania i opróżniania pęcherza moczowego; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 101 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 45. Różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 102 |
| Tabela 46. Różnica średnich procentowych zmian objętości gruczołu krokowego w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 103 |
| Tabela 47. Różnica średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych oceniająca jakość życia pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (pytanie 8) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>)..... | 104 |
| Tabela 48. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 105 |
| Tabela 49. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 105 |
| Tabela 50. Parametry RR oraz NNT dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania ogółem, okres obserwacji 4 lata (<i>CombAT</i>)..... | 106 |
| Tabela 51. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM/PL (<i>CombAT</i>) | 107 |
| Tabela 52. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT/TAM vs TAM/PL (<i>CombAT</i>)..... | 107 |
| Tabela 53. Parametry RR oraz NNH dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>CombAT</i>) | 108 |
| Tabela 54. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 109 |
| Tabela 55. Parametry RR oraz NNT dotyczące częstości występowania rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; 4–letni okres obserwacji (<i>CombAT</i>)..... | 109 |
| Tabela 56. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 110 |
| Tabela 57. Parametr RR oraz NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; 4–letni okres obserwacji (<i>CombAT</i>) | 110 |
| Tabela 58. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 111 |
| Tabela 59. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 112 |
| Tabela 60. Parametry RR oraz NNH dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>CombAT</i>) | 112 |
| Tabela 61. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>) | 113 |
| Tabela 62. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL (<i>CombAT</i>)..... | 115 |
| Tabela 63. Parametry: RR oraz NNT dotyczące częstości wystąpienia raka prostaty; 4–letni okres obserwacji (<i>CombAT</i>) | 115 |
| Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion: DUT+TAM i DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 118 |
| Tabela 65. Charakterystyka interwencji (<i>CombAT</i>)..... | 119 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 66. Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 120 |
| Tabela 67. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 120 |
| Tabela 68. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiło pierwsze AUR lub zabieg chirurgiczny w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 121 |
| Tabela 69. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła pierwsza kliniczna progresja BPH ogółem w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 121 |
| Tabela 70. Zestawienie parametrów EBM dotyczących częstości wystąpienia pierwszej klinicznej progresji BPH (<i>CombAT</i>) | 122 |
| Tabela 71. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wzrost IPSS o ≥ 4 pkt. w odniesieniu do wartości wyjściowych lub wystąpienie związanych z BPH: ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, nawracających infekcji dróg moczowych lub urosepsy, niewydolności nerek w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 122 |
| Tabela 72. Parametry EBM dotyczących wystąpienia zwiększenia liczby punktów w skali IPSS o co najmniej 4 punkty podczas 2 kolejnych wizyt (<i>CombAT</i>) | 123 |
| Tabela 73. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 124 |
| Tabela 74. Liczby, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiła redukcja nasilenia objawów LUTS w skali IPSS: $\geq 25\%$ po 2 i 4 latach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 124 |
| Tabela 75. Parametry EBM dotyczące redukcji objawów LUTS w skali IPSS o $\geq 25\%$. (<i>CombAT</i>) | 125 |
| Tabela 76. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów LUTS w skali IPSS po 2 i 4 latach terapii w fazie napelniania i opróżniania pęcherza moczowego; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 126 |
| Tabela 77. Różnica średnich zmian maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 127 |
| Tabela 78. Różnica średnich procentowych zmian objętości gruczołu krokowego ogółem w stosunku do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach leczenia; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 128 |
| Tabela 79. Różnica średnich zmian liczby punktów względem wartości wyjściowych oceniająca jakość życia pacjentów z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (pytanie 8) po 2 i 4 latach terapii; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 129 |
| Tabela 80. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 130 |
| Tabela 81. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 130 |
| Tabela 82. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 131 |
| Tabela 83. Parametr NNH dotyczących rezygnacji z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 lata; DUT/TAM vs DUT/PL (<i>CombAT</i>) | 131 |
| Tabela 84. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 132 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 85. Parametr NNH dotyczących częstości występowania rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>CombAT</i>) | 133 |
| Tabela 86. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności leczenia; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 133 |
| Tabela 87. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 134 |
| Tabela 88. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 135 |
| Tabela 89. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>) | 135 |
| Tabela 90. Parametry RR oraz NNH dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (<i>CombAT</i>) | 136 |
| Tabela 91. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością $\geq 1\%$, okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>)..... | 137 |
| Tabela 92. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs DUT+PL (<i>CombAT</i>)..... | 139 |
| Tabela 93. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Duodart®, uznane za związane z leczeniem i raportowane z częstością $>1\%$ w pierwszym roku badania <i>CombAT</i> [6] | 142 |
| Tabela 94. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach postmarketingowych dotyczących dutasteredu w monoterapii, zamieszczone w ChPL Duodart® [6]..... | 143 |
| Tabela 95. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tamsulozyny w monoterapii zamieszczone w ChPL dla preparatu Duodart® [6] | 144 |
| Tabela 96. Charakterystyka badania (<i>SMART-1</i>)..... | 146 |
| Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>SMART-1</i>) | 147 |
| Tabela 98. Charakterystyka interwencji (<i>SMART-1</i>) | 148 |
| Tabela 99. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem; DT36 vs DT24 + D12 (<i>SMART-1</i>) | 148 |
| Tabela 100. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; DT36 vs DT24 + D12 (<i>SMART-1</i>) | 149 |
| Tabela 101. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; DT36 vs DT24 + D12 (<i>SMART-1</i>) | 149 |
| Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; DT36 vs DT24 + D12 (<i>SMART-1</i>) | 150 |
| Tabela 103. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane, DT36 vs DT24 + D12 (<i>SMART-1</i>)..... | 150 |
| Tabela 104. Charakterystyka badań (<i>Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012</i>) | 153 |
| Tabela 105. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (<i>Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012</i>) | 154 |
| Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012</i>) | 155 |
| Tabela 107. Charakterystyka interwencji (<i>Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012</i>) | 156 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 108. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych..... | 157 |
| Tabela 109 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (<i>Hong 2010, Joo 2012, Lee 2012</i>) | 157 |
| Tabela 110. Charakterystyka badania <i>ARI40001- open label</i> | 158 |
| Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>ARI40001- open label</i>) | 159 |
| Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane (<i>ARI40001-open-label</i>) | 160 |
| Tabela 113. Charakterystyka badania – faza <i>extention</i> (<i>ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003</i>)..... | 161 |
| Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do fazy <i>extention</i> analizowanych badań (<i>ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003</i>)..... | 162 |
| Tabela 115. Rezygnacje z badania – faza <i>extention</i> - 24 miesiące (<i>ARIA3001, ARIA3002</i> oraz <i>ARIB3003</i>)..... | 163 |
| Tabela 116. Najczęściej występujące oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie 24 miesięcy fazy <i>extention</i> (<i>ARIA3001, ARIA3002</i> oraz <i>ARIB3003</i>)..... | 164 |
| Tabela 117. Parametr NNT dotyczący częstości wystąpienia zaburzeń erekcji; 24-miesięczny okres obserwacji | 168 |
| Tabela 118. Parametr NNH dotyczący częstości wystąpienia wirusowej infekcji ucha, nosa i gardła; 24-miesięczny okres obserwacji (<i>faza extention</i>)..... | 168 |
| Tabela 119. Parametr NNT dotyczący częstości wystąpienia obniżenia libido; 24-miesięczny okres obserwacji (<i>faza extention</i>)..... | 169 |
| Tabela 120. Parametr NNH dotyczących częstości wystąpienia bólu stawów i zmiany o charakterze reumatycznym; 24-miesięczny okres obserwacji..... | 169 |
| Tabela 121. Parametr NNH dotyczący częstości wystąpienia choroby niedokrwiennej serca; 24-miesięczny okres obserwacji | 169 |
| Tabela 122. Charakterystyka badania (<i>AVO-001/2003, AVO-106740</i>) | 170 |
| Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>AVO-001/2003, AVO-106740</i>) | 171 |
| Tabela 124. Rezygnacje z badania (<i>AVO-001/2003, AVO-106740</i>) | 171 |
| Tabela 125. Zdarzenia niepożądane (<i>AVO-001/2003</i>)..... | 172 |
| Tabela 126. Charakterystyka badania (<i>REDUCE</i>) | 173 |
| Tabela 127. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (<i>REDUCE</i>) | 174 |
| Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>REDUCE</i>) | 174 |
| Tabela 129. Charakterystyka interwencji (<i>REDUCE</i>)..... | 175 |
| Tabela 130. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (<i>REDUCE</i>) | 176 |
| Tabela 131. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (<i>REDUCE</i>)..... | 176 |
| Tabela 132. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (<i>REDUCE</i>)..... | 177 |
| Tabela 133. Parametr NNH dotyczących częstości występowania rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych; DUT vs PL (<i>REDUCE</i>)..... | 177 |
| Tabela 134. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak prostaty ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans, DUT vs PL (<i>REDUCE</i>)..... | 178 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 135. Parametr NNT dotyczących częstości występowania raka prostaty ogółem ; DUT vs PL (REDUCE)..... | 178 |
| Tabela 136. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rak prostaty o bardzo wysokim stopniu agresji, wraz z obliczonym ilorazem szans, DUT vs PL (REDUCE) | 178 |
| Tabela 137. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE) | 179 |
| Tabela 138. Parametr NNT dotyczący częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; DUT vs PL (REDUCE) | 179 |
| Tabela 139. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE) | 180 |
| Tabela 140. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE) | 180 |
| Tabela 141. Parametr NNH dotyczący częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; DUT vs PL (REDUCE) | 180 |
| Tabela 142. Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, rejestrowane u $\geq 1\%$ pacjentów, przynajmniej w jednej z grup; DUT vs PL (REDUCE)..... | 181 |
| Tabela 143. Parametr NNH dotyczący częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rejestrowanych u $\geq 1\%$ przynajmniej w jednej z grup pacjentów; DUT vs PL (REDUCE)..... | 182 |
| Tabela 144. Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiła niewydolność serca wraz z obliczonym ilorazem szans; DUT vs PL (REDUCE)..... | 182 |
| Tabela 145. Parametr NNH dotyczący częstości występowania niewydolności serca; DUT vs PL (REDUCE)..... | 183 |
| Tabela 146. Charakterystyka badania REDEEM | 183 |
| Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (REDEEM)..... | 185 |
| Tabela 148. Charakterystyka interwencji (REDEEM)..... | 185 |
| Tabela 149. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (REDEEM) | 185 |
| Tabela 150. Parametr NNT dotyczący rezygnacji z badania ogółem; DUT vs PL (REDUCE) | 186 |
| Tabela 151. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (REDEEM)..... | 186 |
| Tabela 152. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (REDEEM) | 187 |
| Tabela 153 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe zdarzenia niepożądane (REDEEM) | 187 |
| Tabela 154. Charakterystyka badania Kaplan 2012. | 188 |
| Tabela 155. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Kaplan 2012 | 189 |
| Tabela 156. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii w okresie objętym analizą ogółem i z poszczególnych przyczyn | 189 |
| Tabela 157. Charakterystyka badania Schulman 2001..... | 190 |
| Tabela 158. Łączna charakterystyka pacjentów włączonych do faz extention. | 191 |
| Tabela 159. Zdarzenia niepożądane rejestrowane u $\geq 1\%$ pacjentów w trakcie 4 lat terapii. | 192 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 160. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Mohanty 2006</i> , w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT + TAM vs FIN + TAM u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego | 205 |
| Tabela 161. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Mohanty 2006</i> , w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs FIN + TAM u pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego..... | 207 |
| Tabela 162. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CombAT</i> , w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT/TAM vs TAM/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego..... | 208 |
| Tabela 163. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CombAT</i> , w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs TAM/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego | 211 |
| Tabela 164. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CombAT</i> , w którym oceniano skuteczność kliniczną DUT/TAM vs DUT/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego..... | 216 |
| Tabela 165. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>CombAT</i> , w którym oceniano bezpieczeństwo DUT + TAM vs DUT/PL u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego..... | 220 |
| Tabela 166. Charakterystyka badania (<i>Cai 2010</i>) | 233 |
| Tabela 167. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>Cai 2010</i>) | 233 |
| Tabela 168. Charakterystyka interwencji (<i>Cai 2010</i>) | 234 |
| Tabela 169. Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych osocza dotyczących dutasterylu (<i>Cai 2010</i>) | 235 |
| Tabela 170. Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych osocza dotyczących tamsulozyny (<i>Cai 2010</i>) | 236 |
| Tabela 171. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem (<i>Cai 2010</i>) | 237 |
| Tabela 172. Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (<i>Cai 2010</i>)..... | 238 |
| Tabela 173. Liczby, odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (<i>Cai 2010</i>) | 238 |
| Tabela 174 Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych, z zaznaczeniem włączonych badań z użyciem terapii skojarzonej (DUT+TAM) lub DUT w monoterapii (<i>Keating 2012, Spatafora 2012, Djavan 2011, Gacci 2011, Hollingsworth 2010, Wilt 2009, Wilt 2010, Keam 2008, Greco 2008</i>) | 246 |
| Tabela 175 Wnioski płynące z uwzględnionych przeglądów systematycznych (<i>Keating 2012, Spatafora 2012, Djavan 2011, Gacci 2011, Hollingsworth 2010, Wilt 2009, Wilt 2010, Keam 2008, Greco 2008</i>) | 247 |
| Tabela 176. Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali poprawę stanu zdrowia lub brak zmian w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (<i>SMART-1</i>) | 250 |
| Tabela 177. Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali pogorszenie stanu zdrowia w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (<i>SMART-1</i>) | 250 |
| Tabela 178. Parametry EBM dotyczące zmiany stanu zdrowia w 30 tyg. badania w odniesieniu do 24.tyg. (<i>SMART-1</i>) | 250 |
| Tabela 179. Liczby, odsetki pacjentów, którzy raportowali pogorszenie stanu zdrowia w 30 tygodniu badania w odniesieniu do 24 tyg. badania (<i>SMART-1</i>) | 251 |
| Tabela 180. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Jeong 2009</i>)..... | 253 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 181. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Jeong 2009)..... | 254 |
| Tabela 182. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Jeong 2009) | 255 |
| Tabela 183. Charakterystyka interwencji (Jeong 2009) | 255 |
| Tabela 184. Średnie procentowe zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (Jeong 2009) | 256 |
| Tabela 185. Średnie procentowe zmiany stężenia specyficznego antygenu sterczowego (PSA) względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (Jeong 2009)..... | 257 |
| Tabela 186. Średnie procentowe zmiany całkowitej objętości gruczołu krokowego względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia; grupa 1 vs grupa 2 (Jeong 2009)..... | 257 |
| Tabela 187. Różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS po 12 miesiącach terapii; DUT/TAM vs TAM (Joo2012)..... | 259 |
| Tabela 188. Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach terapii (Joo 2012)..... | 259 |
| Tabela 189. Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 12 miesiącach terapii, DUT + TAM vs TAM (Joo 2012) | 260 |
| Tabela 190. Różnice średnich zmian stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) po 12 miesiącach terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych; DUT + TAM vs TAM (Joo 2012) | 260 |
| Tabela 191. Różnica średnich zmian nasilenia objawów LUTS w skali IPSS, oceniającej nasilenie objawów LUTS po zakończeniu terapii w odniesieniu do 48. tygodnia terapii; DUT/TAM vs DUT (Lee 2012) | 261 |
| Tabela 192. Średnie zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) w 72 tygodniu badania względem wartości po 48 tyg. badania (Lee 2012)..... | 262 |
| Tabela 193. Różnica średnich zmian objętości gruczołu krokowego po 12 miesiącach terapii , DUT + TAM vs TAM (Joo 2012) | 262 |
| Tabela 194. Wnioski dotyczące porównania efektywności praktycznej dutasterydu i finasterydu pochodzące z analiz retrospektywnych..... | 263 |
| Tabela 195 Strategia wyszukiwania w bazie CRD | 264 |
| Tabela 196. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed | 266 |
| Tabela 197. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane | 268 |
| Tabela 198. Strategia wyszukiwania w bazie Embase..... | 270 |
| Tabela 199. Opis arkusza skali Jadad | 274 |
| Tabela 200. Ocena wiarygodności badania Mohanty 2006..... | 275 |
| Tabela 201. Ocena wiarygodności badania CombAT | 275 |
| Tabela 202. Punktowa skala objawów opracowana przez International Prostate Symptom Score (IPSS), stosowana do ilościowej oceny nasilenia dolegliwości | 276 |

19. SPIS RYCIN

| | |
|---|-----------|
| Rycina 1. Zespół zmian patofizjologicznych oraz dolegliwości składających się na istotę łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [10, 70] | 27 |
|---|-----------|

20. SPIS WYKRESÓW

| | |
|---|------------|
| Wykres 1. Schemat postępowania w przypadkach pacjentów z objawami LUTS [56]..... | 32 |
| Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) | 273 |