



Rekomendacja nr 102/2013

z dnia 12 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Duodart (dutasteryd + tamsulozyny chlorowodorek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek, kod EAN 5909990793464, we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z gruczołem krokowym o objętości powyżej 40ml potwierdzonej badaniem USG; zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w ramach [redacted] i wydawanie go pacjentom z [redacted] odpłatnością, pod warunkiem [redacted].

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe dotyczące skuteczności łącznego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w porównaniu z terapią skojarzoną finasterydem z tamsulosyną są ograniczone, jednakże sugerują, że wnioskowana terapia w porównaniu z leczeniem finasteryd + tamsulozyna wiąże się z lepszą redukcją symptomów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i większym zadowoleniem pacjenta. Z uwagi na jednokapsułkową postać preparatu, wnioskowane leczenie może także wpłynąć na wyższy *compliance* i lepsze wyniki leczenia. Ponadto, [redacted], stosowanie leku staje się efektywne kosztowo z punktu widzenia płatnika publicznego.

W związku z powyższym, w ocenie Prezesa Agencji, finansowanie ze środków publicznych terapii złożonej dutasteryd + tamsulozyna w przedmiotowym wskazaniu jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla Duodart, 0,5 mg + 0,4 mg, kaps. 30, EAN: 5909990793464, cenę zbytu netto



w wysokości [REDAKTOWANO]. Proponowana kategoria dostępności: lek dostępny na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANO], w ramach [REDAKTOWANO]

Problem zdrowotny

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) to choroba występująca u mężczyzn, związana z rozrostem komórek gruczołu krokowego, dokuczliwymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) i/lub obecnością przeszkody podpęcherzowej.

BPH występuje u ponad 40% mężczyzn > 50 roku życia oraz u ponad 70% mężczyzn > 60 roku życia, zaś odsetek mężczyzn po 70. roku życia z histopatologicznymi cechami BPH wynosi ok. 80%. Częstość występowania dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS), charakterystycznych dla BPH, wzrasta z wiekiem i wynosi około 44% u mężczyzn w wieku powyżej 70 roku życia. Szacowana chorobowość w latach 2012-2015 kształtuje się na poziomie: 2,36 mln w roku 2012 oraz 2,38 mln, 2,41 mln i 2,43 mln w kolejnych latach.

Etiologia BPH nie jest do końca poznana. Wśród różnych czynników jednym z najważniejszych jest wiek pacjenta i zachodzące zmiany hormonalne następujące wraz ze starzeniem się organizmu.

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).

Łagodny przerost gruczołu krokowego jest chorobą progresywną, obciążoną wzrastającym odsetkiem powikłań takich jak: zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a w niektórych przypadkach nawet zgon.

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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Duodart jest lekiem zawierającym dwie substancje czynne: dutasteryd i tamsulozynę. Substancje mają komplementarny mechanizm działania, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu.

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- α -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie prostaty i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH).

Tamsulosyna blokuje receptory adrenergiczne α 1a i α 1d mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego.

Zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu leczniczego Duodart są:

- Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego o objętości >40 ml;
- Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Alternatywna technologia medyczna

Komparatorami dla terapii złożonej, składającej się z połączenia dutasterydu oraz tamsulozyny, w populacji pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, stanowią wybranymi przez wnioskodawcę są:

- inny schemat terapii skojarzonej tj. połączenie finasterydu z tamsulozyną,
- leki stosowane w monoterapii: dutasteryd lub tamsulozyna,

które stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. W większości odnalezionych rekomendacji klinicznych podkreśla się jednak wyższą skuteczność stosowania terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapiami. Ponadto w wytycznych wskazuje się na zasadność włączenia terapii skojarzonej dopiero w przypadku braku odpowiedzi na monoterapię lub też w przypadku występowania nasilonych objawów przy istniejącym znacznym powiększeniu prostaty (w niektórych rekomendacjach wskazuje się również na podniesiony poziom PSA). W odniesieniu do wytycznych klinicznych oraz do opinii eksperckich, wydaje się, że technologią która zostanie zastąpiona jest najprawdopodobniej terapia skojarzona składająca się z dowolnego leku z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy oraz leków z grupy blokerów receptorów α -adrenergicznych.

Skuteczność kliniczna

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

Wnioskowanie opiera się na badaniu Mohanty 2006, porównującym dwie różne terapie skojarzone, którego jakość oceniono na 2/5 punktów w skali Jadad. Na jego podstawie można stwierdzić, iż leczenie za pomocą dutasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną istotnie statystycznie redukuje ogólne wyniki w skali IPSS (zarówno w 12 jak i 24 tygodniu obserwacji), w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem finasterydu podawanego w skojarzeniu z tamsulozyną. Ponadto istnieje istotnie statystyczna różnica na korzyść wnioskowanej technologii, pomiędzy wynikami skali IPSS związanej z trudnościami w oddawaniu moczu, w porównaniu z technologią alternatywną. Istotne statystycznie wyniki związane były również ze zwiększeniem maksymalnego przepływu cewkowego, skróceniem czasu do oddania moczu oraz ze zwiększeniem maksymalnej ilości oddawanego moczu w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ocenianych w badaniu Mohanty 2006 punktów końcowych, które odnosiły się do bezpieczeństwa (parametry życiowe, ocena funkcjonowania wątroby, wpływ na funkcjonowanie seksualne), można stwierdzić, że obie terapie w okresie obserwacji badania (24 miesiące) cechują się podobnym bezpieczeństwem.

W charakterystyce produktu leczniczego Duodart wyszczególniono działania niepożądane wymienione w badaniu CombAT, w którym jednocześnie, raz na dobę podawano dutasteryd (0,5 mg) oraz tamsulozynę (0,4 mg). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła kolejno w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku: 22%, 6%, 4% i 2%. Wśród działań niepożądanych stosowania terapii skojarzonej wymienia się: zawroty głowy, niewydolność serca (obejmującą: zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową), impotencję, zmniejszone libido, zaburzenia wytrysku nasienia, zaburzenia piersi (w tym powiększenie i/lub tkliwość piersi).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania Duodartu® w leczeniu pacjentów, u których występują umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, w 30-letnim horyzoncie czasowym, określonym jako dożywni. Ponadto, w ramach analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości w horyzoncie 4- i 10-letnim. Zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Populację badaną w analizie stanowili mężczyźni z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Interwencję wnioskowaną – Duodart (0,5 mg dutasterydu i 0,4 mg tamsulozyny) porównywano z terapią skojarzoną składającą się z finasterydu (5 mg) i tamsulozyny (0,4 mg), monoterapią z zastosowaniem tamsulozyny (0,4 mg) oraz monoterapią z zastosowaniem dutasterydu (0,5 mg). W modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe, obejmujące: zmianę nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ocena w skali IPSS), prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zatrzymania moczu, przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zgonu, wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym.

Dla porównania dutasterydu i tamsulozyny z finasterydem i tamsulozyną, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wyrażony w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowano odpowiednio na poziomie:

- z perspektywy NFZ: [REDACTED];
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED].

Oszacowane progowe ceny zbytu netto wynoszą odpowiednio:

- z perspektywy NFZ: [REDACTED];
- z perspektywy wspólnej: [REDACTED].

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

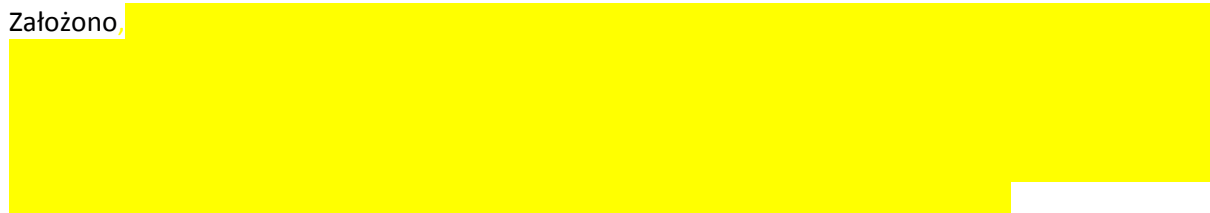
Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera badanie RCT wskazujące na wyższość, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przedmiotowego leku nad refundowanymi komparatorami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

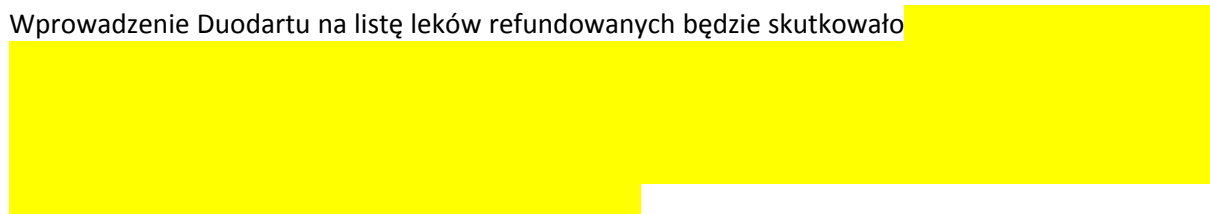
Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Duodart we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, wynosi zgodnie z szacunkami: 2,38 mln osób w pierwszym roku, 2,41 mln w drugim roku i 2,43 mln w trzecim roku. Natomiast liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji Duodartu oszacowano na 7 387 osób w 1 roku, 29 835 w 2 roku i 60 251 w 3 roku.

Założono,



Wprowadzenie Duodartu na listę leków refundowanych będzie skutkowało



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

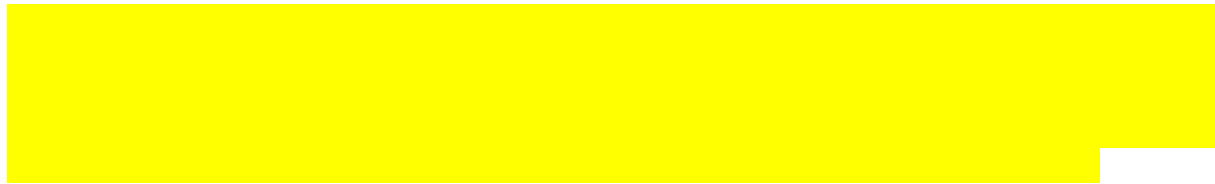
Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do preparatu złożonego, zawierającego alfa-bloker i inhibitor 5-alfa-reduktazy.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: z Australii, Francji, Danii i Szkocji. Refundacja Duodartu®/Combodartu® jest rekomendowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego przez PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), HAS (La Haute Autorité de Santé) oraz SMC (*Scottish Medicines Consortium*). Natomiast Danish Health and Medicines Authority nie rekomenduje finansowania Duodartu®/Combodartu® z powodu wysokiego kosztu leczenia w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Dodatkowo odnaleziono 5 lokalnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Combodart® w Wlk. Brytanii. W 3 z nich: Hertfordshire NHS, Mid Mersey Medicines Management Board (MMMMB 2011) i Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMMG 2010) nie zaleca się rutynowego stosowania Combodartu z powodów takich, jak: wysoki koszt w porównaniu z innymi skojarzeniami leków z grupy α -blokerów oraz inhibitorów 5 α -reduktazy, czy trudności w dobraniu indywidualnej dawki leku.

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



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 31 maja 2013 r.; (znak: MZ-PLA-460-15020-574/ISU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Duodart® (dutasteryd +tamsulozyny chlorowoderek), kapsułki twarde, 0,5 mg + 0,4 mg, 30 kapsułek, kod EAN 5909990793464 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-DS-4350-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Duodart (dutasteridum+tamsulosini hydrochloridum) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.